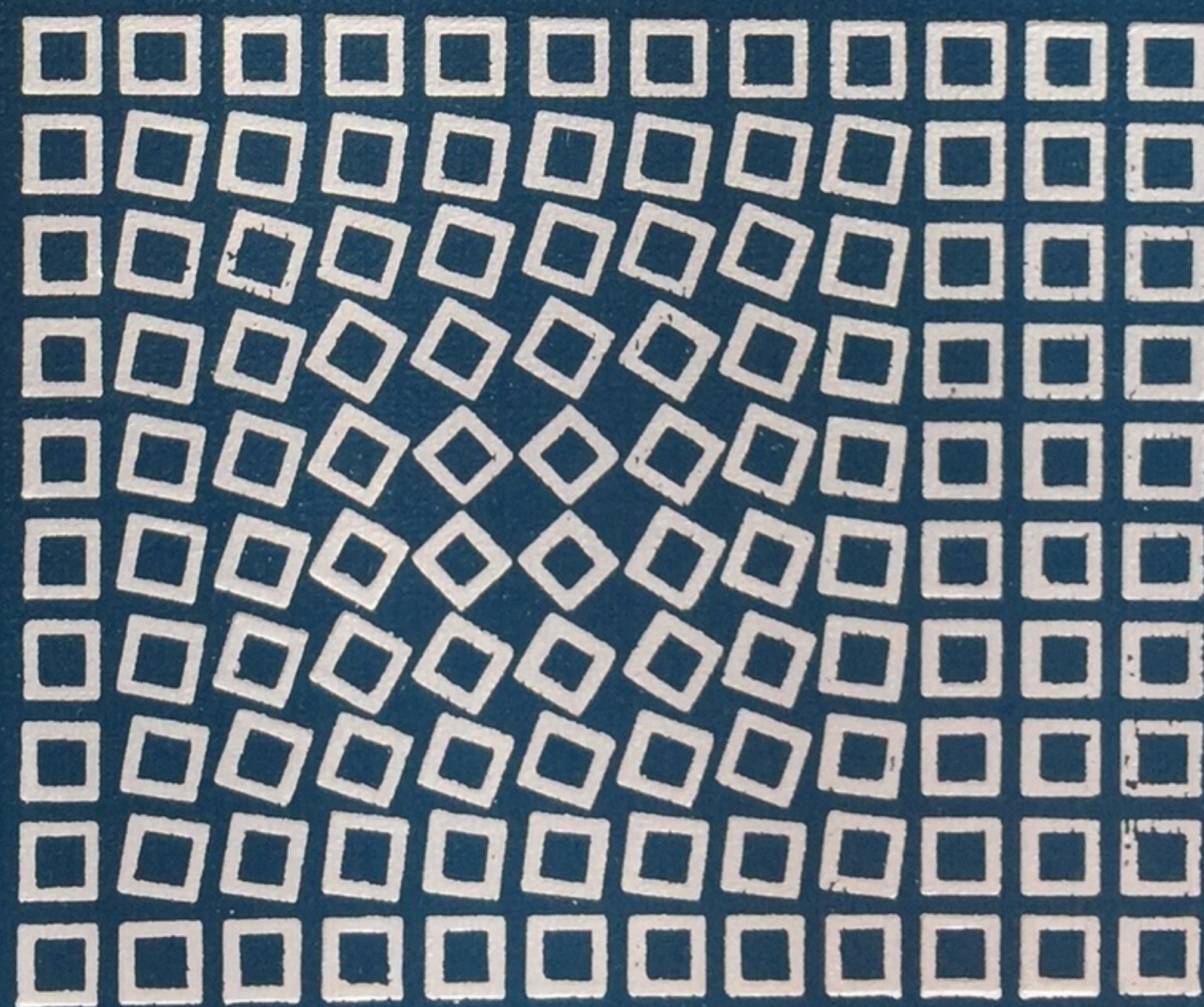


УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЯХ

Г.С.МАРИНЧЕВА
В.И.ГАВРИЛОВ



700

W.

Г.С.
В.И.

УМ
ОП
ПР
НА
БО



МОСК
1922

Г.С.МАРИНЧЕВА
В.И.ГАВРИЛОВ

УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЯХ



МОСКВА · МЕДИЦИНА ·
1988

ГБК 56.14
М 26
УДК 616.89-008.434.35-08

Рецензент Ю. И. Барашнев, проф., зам. директора по науке Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР.

Маринчева Г. С., Гаврилов В. И.

М 26 Умственная отсталость при наследственных болезнях.—
М.: Медицина, 1988. — 256 с.: ил. ISBN 5—225—00185—8

В монографии на основе многолетних собственных наблюдений и данных литературы описаны умственная отсталость, другие психопатологические синдромы, а также соматоневрологические нарушения при различных наследственных болезнях: моногенных дефектах, хромосомных заболеваниях и синдромах с неясным типом наследования. Кратко изложены общие сведения о роли наследственных факторов в генезе умственной отсталости. Книга хорошо иллюстрирована.

Книга предназначена психиатрам, невропатологам, педиатрам и врачам медико-генетических консультаций.

М $\frac{4118000000-140}{039(01)-88}$ 146—88

ББК 56.14

ISBN 5—225—00185—8

© Издательство «Медицина»,
Москва, 1988 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Введение	6
Раздел I. Мономерно наследуемые дефекты, генетические синдромы с неясным наследованием, этиологически неясные специфические синдромы	14
Глава 1. Синдромы с аномалиями строения лица, черепа, конечностей	14
Синдром «лицо эльфа»	15
Синдром Корнелии де Ланге	28
Синдром Рубинштейна — Тэйби	32
Синдром Ульриха — Нунан	37
Микроцефалия (истинная)	39
Мандибуло-фациальный дизостоз	42
Акроцефалосиндактилия	43
Синдром Карпентера	45
Трихо-рино-фалангеальный синдром, тип I	46
Трихо-рино-фалангеальный синдром, тип II	47
Синдром Коффина — Лоури	51
Оро-фацио-дигитальный синдром, тип I	54
Оро-фацио-дигитальный синдром, тип II	57
Синдром Гольденхара	57
Ото-мандибулярный дизостоз	59
Синдром Ригера	60
Синдром подколенного птеригиума	61
Синдром эктродактилии, эктодермальной дисплазии, расщелины губы и неба	63
Ото-палато-дигитальный синдром	65
Синдром Галлермана — Штрайфа	65
Синдром Ваарденбурга	66
Синдром Мебиуса	69
Ангидротическая эктодермальная дисплазия	71
Синдром срединной расщелины лица	75
Глава 2. Эндокринно обусловленные формы умственной отсталости и синдромы с выраженными чертами эндокринной патологии	76
Врожденный гипотиреоз	76
Синдром Лоуренса — Муна — Барде — Бидля	80
Синдром Прадера — Вилли	82
Псевдогипопаратиреоз	86
Церебральный гигантизм	90
Синдром Рассела	91
Синдром Видемана — Беквита	93
Лепречаунизм	94
Синдром Секеля	96
Умственная отсталость с гипертрихозом и речевым недоразвитием	97
Глава 3. Нейрокутаные синдромы	106
Нейрофиброматоз Реклингхаузена	108
Синдром Стерджа — Вебера	113
Туберозный склероз	116
Синдром невоидной базально-клеточной карциномы	120

Синдром линейных невусов сальных желез, судорог и умственной отсталости	121
Синдром Санктиса — Каккионе	123
Синдром Луи-Бар	124
Синдром Шегрена — Ларссона	126

Глава 4. Умственная отсталость при мышечных и неврологических заболеваниях

Миотоническая дистрофия	127
Синдром Маринеску — Шегрена	133
Прогрессирующая мышечная дистрофия (Дюшенна)	134
Синдром Менкеса	137
Синдром Райли — Дея	141
Синдром «счастливой куклы»	143

Глава 5. Умственная отсталость при наследственных дефектах обмена

Нарушения аминокислотного обмена	147
Фенилкетонурия	148
Гомоцистинурия	151
Синдром Лоу	152
Болезни накопления	154
Мукополисахаридозы	154
Мукополисахаридоз I	155
Мукополисахаридоз II	157
Мукополисахаридоз III	158

Глава 6. Умственная отсталость с неспецифической клинической картиной

Неспецифическая рецессивная X-сцепленная умственная отсталость	163
Рецессивная сцепленная с полом умственная отсталость с ломкой X-хромосомой	165

Раздел II. Хромосомные болезни

Глава 7. Аутосомные синдромы

Аномалии хромосомы 1	173
Аномалии хромосомы 2	173
Аномалии хромосомы 3	175
Аномалии хромосомы 4	176
Синдром Вольфа — Хиршхорна	177
Моносомия 4q	178
Трисомия 4p	179
Трисомия 4q	180
Аномалии хромосомы 5	180
Синдром «кошачьего крика»	181
Аномалии хромосомы 6	183
Аномалии хромосомы 7	185
Аномалии хромосомы 8	187
Синдром Варкани	187
Частичные трисомии хромосомы 8	188
Моносомия 8q	188
Аномалии хромосомы 9	189
Синдром Реторе	189
Трисомия 9q	191
Трисомия 9	192
Моносомия 9p	193
Аномалии хромосомы 10	194
Трисомия 10p	194
Трисомия 10q	196

Аномалии хромосомы 11	197
Аномалии хромосомы 12	198
Аномалии хромосомы 13	200
Синдром Патау	200
Синдром Орбели	202
Аномалии хромосомы 14	203
Аномалии хромосомы 15	205
Аномалии хромосомы 16	206
Аномалии хромосомы 17	206
Аномалии хромосомы 18	207
Синдром Эдвардса	207
Синдром де Груши	210
Синдром Лежена	212
Аномалии хромосомы 19	214
Аномалии хромосомы 20	215
Трисомия 20p	215
Аномалии хромосомы 21	215
Болезнь Дауна	215
Частичная моносомия хромосомы 21	223
Аномалии хромосомы 22	224
Синдром трисомии 22	224
Частичная моносомия хромосомы 22	225
Синдром триплоидии	227
 Глава 8. Аномалии половых хромосом	 228
Синдром Клайнфелтера	229
Болезнь Шерешевского — Тернера	234
Трисомия X	238
Полисомия по Y-хромосоме	240
Двойной набор половых хромосом	242
 Заключение	 245
 Список литературы	 248

Монография

ГАЛИНА СТЕПАНОВНА МАРИНЧЕВА,
ВЛАДИМИР ИЛЛАРИОНОВИЧ ГАВРИЛОВ

Умственная отсталость при наследственных болезнях

Зав. редакцией А. Р. Ананьева. Редактор В. Д. Москаленко. Редактор издательства О. П. Зубарева. Художественный редактор В. Ф. Киселев. Оформление художника И. В. Кузнецова. Технический редактор В. И. Табенская. Корректор И. А. Кузнецова.

ИБ 4790

Сдано в набор 22.07.87. Подписано к печати 10.11.87. Т—17394. Формат бумаги 60×90¹/₁₆. Бумага мелован. имп. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 16,0. Усл. кр.-отт. 16,25. Уч.-изд. л. 18,16. Тираж 15 000 экз. Заказ № 1155. Цена 2 р. 10 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина»,
101000, Москва, Петроверигский пер., 6/8

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли.
113105, Москва, Нагатинская ул., 1

ПРЕДИСЛОВИЕ

Проблема умственной отсталости приобретает за последние десятилетия все большую актуальность.

С одной стороны, это обусловлено бурным развитием научно-технического прогресса и его влиянием на все сферы человеческой деятельности, что повышает требования к интеллектуальному уровню людей и особенно увеличивает трудности социальной адаптации для многих умственно отсталых лиц и даже для лиц с пограничной интеллектуальной недостаточностью.

С другой стороны, мощным стимулом к дальнейшим исследованиям умственной отсталости явились достижения медико-биологических наук (цитология, биохимия, генетика), которые уже позволили установить причины многих ранее этиологически неясных заболеваний, изучить тонкие механизмы их развития и разработать для некоторых из них методы каузальной терапии и профилактики.

Успехи биологических наук выдвинули на передний план изучение наследственной патологии во всех областях медицины.

В психиатрии наиболее плодотворным оказалось применение современных генетических методов исследований в наименее изученной области, касающейся умственной отсталости.

Так, за последние 30—40 лет из общей совокупности заболеваний, относимых к олигофрении, удалось выделить более 200 нозологически самостоятельных форм, и число их продолжает увеличиваться.

Клиническая дифференцировка новых нозологических форм умственной отсталости и, в частности, новых наследственных синдромов представляет собой на современном уровне медицины подчас сложный многоступенчатый процесс, требующий мультидисциплинарных исследований.

Большие трудности вызывает и практическая диагностика множества уже выделенных нозологически специфических наследственных заболеваний, сопровождающихся интеллектуальным недоразвитием. В этой связи особенно ощутимым становится недостаток доступной практическим врачам литературы, специально посвященной медицинским аспектам проблемы олигофрении.

Как правило, сведения о некоторых наследственных заболеваниях, сопровождающихся умственной отсталостью, можно получить либо из различных монографий и руководств, не от-

носящихся к психиатрии (посвященных врожденным порокам развития, неврологическим и другим заболеваниям), либо из справочников, где содержится лишь краткая информация.

Периодическая печать также уделяет мало внимания описанию клинических особенностей различных наследственных форм умственной отсталости.

Книга Г. С. Маринчевой и В. И. Гаврилова в значительной степени восполняет этот пробел. Достоинством настоящей монографии является то, что из огромного количества описанных к настоящему времени наследственных дефектов, сопровождающихся умственной отсталостью, авторы сосредоточили свое внимание главным образом на тех нарушениях, которые, во-первых, более часто встречаются, а во-вторых, диагностируются при клиническом и цитогенетическом исследовании без привлечения малодоступных и подчас сложных биохимических методов. Кроме того, среди включенных в книгу синдромов имеется несколько заболеваний, прежде не описанных в отечественной литературе.

Книга построена на описании клинической симптоматики различных наследственно обусловленных форм умственной отсталости, современных данных об их этиологии и патогенезе, доступных методов лечения и профилактики. Описания сопровождаются клиническими иллюстрациями и фотографиями больных. Это важно для диагностики, так как клиническое описание фенотипа не может отразить всего своеобразия внешнего облика больного.

Кроме показа дифференцированных форм умственной отсталости, авторы знакомят читателя и со сложными проблемами генетики недифференцированной олигофрении, освещают роль наследственности и среды в ее возникновении, а также новейшие достижения в области разграничения отдельных заболеваний внутри этой группы.

Авторам удалось выделить и описать новую нозологическую форму умственной отсталости, которая характеризуется своеобразной диспластичностью, гипертрихозом и недоразвитием речи. Детальное описание этого синдрома и путей отграничения его от уже известных заболеваний со сходными клиническими симптомами представляет несомненный интерес и может служить примером сложного процесса выявления новых форм патологии.

Помимо содержащейся в книге информации о многих заболеваниях с интеллектуальным дефектом, в ней затронуты и некоторые общие вопросы психиатрии. В частности, по-новому освещено понимание такого явления, как прогрессивность и непрогрессивность при умственной отсталости, а также относительность разграничения разных психопатологических форм слабоумия у детей — олигофрении и деменции.

Описание психопатологических нарушений при отдельных наиболее детально изученных наследственных формах интел-

лектуального недоразвития у детей разного возраста в сопоставлении с данными о патогенезе этих заболеваний дополняет и углубляет современные представления о вариантах и особенностях постнатального дизонтогенеза. Все это вносит определенный вклад в теорию психиатрии.

Книга может быть использована в практической работе врачами разного профиля: психиатрами, невропатологами, педиатрами, специалистами в области медицинской генетики. Она несомненно будет полезной в качестве рабочего пособия для студентов и врачей при изучении медико-биологических аспектов умственной отсталости.

Проф. В. В. Ковалев

ВВЕДЕНИЕ

Изучение умственной отсталости является в настоящее время одним из наиболее интенсивно разрабатываемых направлений в детской психиатрии и клинической генетике.

Успехи генетики и биохимии обусловили в последние десятилетия новый подход к исследованиям в этой области. Если раньше психическая патология, связанная с олигофренией и деменцией, находилась в сфере компетенции и интересов только психиатров и психологов, то настоятельным требованием последнего времени является последовательная реализация принципов мультидисциплинарного подхода к изучению этой тяжелой и распространенной патологии.

Умственная отсталость — это обобщенное понятие, включающее весьма разнородные с клинической точки зрения явления. Объединяет все эти различные состояния выявление в раннем возрасте и нарушения адаптивного поведения, связанные с недостаточным развитием познавательных способностей. Термин «умственная отсталость» включает в себя все клинические и патогенетические варианты возникшего в раннем возрасте интеллектуального дефекта, а не только те, которые характеризуются преобладанием нарушений абстрактно-логического мышления и отсутствием прогрессивности дефекта, т. е. олигофрению.

Недоразвитие интеллектуальных функций может возникать вследствие действия множества разнообразных факторов, влияющих на созревание мозга, что наряду с неспецифичностью умственной отсталости как признака всегда затрудняло изучение ее этиологии.

К настоящему времени установлено, что существуют две принципиально различные группы этиологических факторов, ответственные за формирование умственной отсталости.

Первая группа, обуславливающая более тяжелую умственную отсталость, включает разнообразные патологические процессы, значительно дезорганизирующие формирование структуры и функции мозга. Эти факторы оказывают так называемое мегафенное действие, т. е. резко изменяют фенотип. Наследственные факторы этой группы представлены хромосомными абберациями, «генами большого действия», а также совокупностями различных специфических генных влияний. Экзогенные факторы мегафенного круга относятся к так называемым случайным неблагоприятным средовым воздействиям (травмы, нейроинфекции и т. п.).

Вторая группа этиологических факторов связана с более легкой умственной отсталостью. Это генетические конституци-

ональные влияния в совокупности с условиями среды, способствующими или препятствующими реализации генетического потенциала развития интеллектуальных функций. Те же воздействия участвуют, очевидно, в формировании интеллекта и в норме.

Установление этиологии поражения при обследовании умственно отсталых лиц — это в первую очередь выявление конкретного повреждающего фактора из круга «мегафенных» воздействий.

Эти воздействия чрезвычайно разнообразны. Только в последние десятилетия начались вычленение и разностороннее изучение явлений и процессов, приводящих к умственной отсталости; уточняется их клиника, морфология, биохимия.

Этиологию умственной отсталости изучают путем уточнения и детализации конкретных явлений, приводящих к интеллектуальному дефекту, в первую очередь при дифференцировке и изучении отдельных наследственных заболеваний.

В настоящее время известно несколько сотен наследственных болезней, так называемых элементарных нозологических генетических единиц, сопровождающихся интеллектуальным дефектом. По выражению некоторых исследователей, описание новых наследственных форм носит в настоящее время характер эпидемии. Ежегодно описывается около 10 новых нозологически самостоятельных генетических заболеваний с умственной отсталостью.

Можно отметить несколько путей выявления этих заболеваний. Во-первых, это цитогенетическое и биохимическое обследование умственно отсталых лиц. Хромосомная и биохимическая аномалии рассматриваются в качестве этиологического фактора, вызывающего интеллектуальный дефект, а клинические особенности в ряде случаев свидетельствуют о специфическом симптомокомплексе того или иного нарушения. Во-вторых, это тщательное исследование соматоневрологических особенностей больного с последующим выявлением сходных признаков у нескольких пораженных в одной семье или обнаружение этих признаков у нескольких неродственных умственно отсталых лиц.

В отличие от цитогенетического и биохимического путей дифференцировки заболеваний клиническое выделение определенного фенотипа еще далеко от определения этиологии данного симптомокомплекса. Выявляемая при дальнейшем изучении синдрома этиологическая неоднородность или генетическая гетерогенность — скорее правило для множества клинически однородных форм.

Хорошо изучены явления генокопирования и фенокопирования. Примером полиэтиологического заболевания с общим патогенетическим звеном и клинической картиной может служить врожденный гипотиреоз, который вызывается как различными генными дефектами, так и многими внешнесредовыми причи-

нами. Выяснение роли множества генетических и средовых воздействий, приводящих к микседеме или кретинизму, продолжается до настоящего времени.

Можно привести и другие примеры. Так, при генеалогическом и цитогенетическом изучении больных с фенотипом, описанным Шерешевским, Тернером (1930), выяснилось, что существуют две этиологически различные формы этого синдрома с очень незначительными клиническими различиями: хромосомно обусловленная форма (сохранившая название «синдром Шерешевского—Тернера») и вызываемая доминантным геном (синдром Нунан).

Между дифференцировкой синдрома по клиническим признакам и выяснением причин того или иного симптомокомплекса нередко проходит очень большой срок. Многие дифференцированные по клиническим критериям самостоятельные нозологические формы долго остаются этиологически неясными. К ним можно отнести синдромы «формального генеза» в отличие от синдромов «каузального генеза», для которых этиологический фактор установлен.

Следует коротко остановиться на том, что в клинической генетике и тератологии вкладывается в понятие «синдром». Здесь этот термин имеет толкование, отличное от традиционно принятого в клинической практике, где синдром, имея патогенетическую связь с заболеванием в целом, отражает типичные особенности патологического звена либо этапа болезни. Такое понятие синдрома, даже патогномоничного для данного заболевания, никогда не идентифицируется с понятием нозологической формы.

В клинической генетике и тератологии термин «синдром» имеет несколько значений. Он часто применяется как синоним «болезни», когда речь идет о единой нозологической форме с определенной этиологией (синдром Дауна, синдром Клайнфелтера и т. д.). При этом синдромом чаще называют врожденные нарушения, однако нередко этот термин используется и для обозначения любого стойкого проявления патологических признаков, в частности для постнатально развивающихся обменно-дегенеративных заболеваний (синдром Хантера и др.).

Понятие «синдром», как правило, используется также при определении этиологически неясного, но устойчивого комплекса патологических симптомов, чаще для проявлений искаженного внутриутробного формирования органов и систем, типа врожденных пороков развития (синдром «лицо эльфа», синдром Корнелии де Ланге и др.).

Наконец, многие авторы используют термин «синдром» для любого сочетания симптомов искаженного морфогенеза, даже если эти симптомы отмечены только у одного больного. Они обозначают эти нарушения как «неклассифицируемые синдромы множественных врожденных аномалий» [Kaveggia E. et al., 1971].

Другие исследователи [Лазюк Г. И. и др., 1983] предлагают данную категорию аномалий называть «неклассифицированными комплексами» в отличие от устойчивых сочетаний пороков — «синдромов», до тех пор пока не будет доказательств того, что они встретились у нескольких больных.

Клинический синдром как специфическое проявление той или иной патологии характерен не для всех этиологических факторов.

Если трисомия 21 и моносомия-X всегда сопровождаются определенным клиническим симптомокомплексом, то при некоторых других дефектах дело обстоит сложнее. Так, например, не выявляется характерного фенотипа при трисомии-X, поэтому термин «синдром трисомии-X» следует считать малообоснованным.

Остается дискуссионным вопрос о клинически распознаваемом синдроме при X-сцепленной рецессивной умственной отсталости с ломкой X-хромосомой при добавочной Y-хромосоме.

Еще сложнее вопрос о клинических проявлениях воздействия некоторых тератогенов. Так, влияние материнского алкоголизма, очевидно, может и проявиться определенным симптомокомплексом («алкогольная эмбриопатия»), и оказать неспецифическое действие на нервную систему развивающегося плода, когда при поражении мозга не будет специфического клинического синдрома.

В настоящей книге термин «синдром» используется для обозначения устойчивых сочетаний патологических симптомов как уточненной этиологии, так и этиологически неясных.

Диагностика различных наследственных заболеваний в контингенте умственно отсталых лиц проводится теми же путями, что и выявление новых клинических форм, т. е. на основе клинического, цитогенетического и биохимического обследования больных и их семей.

Клинически дифференцируемая группа наследственных заболеваний, сопровождающихся умственной отсталостью, включает главным образом те варианты нарушений, которые носят название *malformation/retardation syndromes (MRS)* или *multiple congenital anomalies/mental retardation (MCA/MR)*, т. е. множественные конгенитальные аномалии мягких тканей и скелета в сочетании с умственной отсталостью. Эта большая группа тесно смыкается с множественными врожденными пороками развития, но, с одной стороны, она шире за счет форм с очень нерезкими признаками внутриутробного дисгенеза, выявляемыми только при прицельном обследовании больных с интеллектуальным недоразвитием, а с другой — в нее входят врожденные пороки развития без интеллектуального снижения.

Кроме того, клинически диагностируются наследственные заболевания нервной и мышечной систем, различные эндокринные, кожные и другие болезни, сопровождающиеся снижением интеллекта.

Частота наследственных дефектов среди умственно отсталых лиц резко различается: одни формы встречаются во всех обследуемых контингентах больных с интеллектуальным дефектом, другие диагностируют у одного — двух при обследовании многих тысяч пациентов.

За время нашей работы в медико-генетической консультации (МГК) при детской психоневрологической больнице среди нескольких десятков диагностированных нозологических форм чаще встречались поражения, представленные в табл. 1.

Таблица 1. Нозологические формы и их частота в контингенте умственно отсталых детей, обследованных в медико-генетической консультации (хромосомные и генные дефекты, 5662 обратившихся больных)

Нозологические формы	Число больных	Частота форм, %
Болезнь Дауна	731	12,9
Другие хромосомные аберрации:	116	2,04
аутосомные	77	1,3
гоносомные	39	0,68
Фенилкетонурия	325	5,7
Нейрофиброматоз Реклингхаузена	55	0,9
Туберозный склероз	58	1,0
Истинная микроцефалия	55	0,9
Синдром «лицо эльфа»	52	0,9
Гипотиреоз	27	0,4
Синдром Корнелии де Ланге	17	0,2
Мукополисахаридозы	16	0,2
Краниофациальные аномалии (синдром Аперта, Крузона, Пфейффера, Франческетти)	12	0,2
Хондродистрофия	9	0,1
Синдром Рубинштейна — Тэйби	8	0,1
X-сцепленная рецессивная неспецифическая олигофрения	8	0,1

Следует отметить, что значительная доля больных фенилкетонурией в этом контингенте (5,7%) связана не только с относительно высокой популяционной частотой этого заболевания, но и с направлением в МГК значительного числа уже выявленных больных для специфического лечения. Это относится и к болезни Дауна.

Все остальные нозологические формы впервые были диагностированы в МГК, и поэтому их приведенная частота в какой-то степени отражает их встречаемость среди детского населения, особенно среди больных, наблюдаемых невропатологами и психиатрами. Эти формы постоянно встречаются у детей с умственной отсталостью. Другие наследственные заболевания были диагностированы редко — в двух — трех, реже в большем числе семей.

Следует отметить, что для многочисленных наследственных заболеваний, которые могут сопровождаться умственной отсталостью, интеллектуальный дефект не является обязательным

симптомом. Даже поражения, сначала описанные только в сочетании с глубокой умственной отсталостью (фенилкетонурия, синдром Корнелии де Ланге, синдром Прадера—Вилли, синдром Рубинштейна—Тэйби и др.), как оказалось, в отдельных случаях, не сопровождаются снижением интеллекта. Кроме того, интеллектуальная недостаточность при том или ином заболевании не всегда выявляется, так как она не во всех случаях клинически выражена. При некоторых дефектах снижение интеллекта у пораженных выявляется лишь при сравнении со здоровыми родственниками. Таким образом, влияние мутантного гена на формирование интеллектуальных функций все же сказывается у многих больных.

Некоторое снижение интеллекта нередко имеется, например, при синдроме Ульриха—Нунан, при нейрофиброматозе, а также при ряде других генных дефектов. При этих заболеваниях, объединяемых в литературе названием «нозологические формы умственной отсталости» (в том числе и при всех синдромах, включенных в данную книгу), интеллектуальный дефект встречается значительно чаще, чем в популяции, и, следовательно, его сочетание с тем или иным заболеванием не случайное, а вся симптоматика патогенетически связана.

Причина непостоянства умственной отсталости при различных заболеваниях неясна, как во многом остаются еще неясными причины полиморфизма наследственных заболеваний в целом. Здесь нельзя не учитывать все многообразие патогенетических механизмов, вызывающих поражение мозга при наследственных заболеваниях. В ряде случаев эти механизмы могут быть и вторичными по отношению к действию самого мутантного гена. Например, при X-сцепленной эктодермальной дисплазии поражение мозга вызывается возникающими у больных приступами резкой гипертермии.

Весьма сложным представляется и патогенное влияние на мозг дисбаланса по половым хромосомам, где также не исключена повышенная чувствительность мозга к повреждающим внешнесредовым воздействиям.

Так, имеются данные о большой частоте патогенных факторов внешней среды в случаях трисомии-X с интеллектуальным снижением.

В связи с большим разнообразием наследственных заболеваний их диагностика весьма трудна. Однако точный диагноз—основа дальнейшего углубленного изучения наследственной патологии. Точный диагноз той или иной формы умственной отсталости позволяет оценить прогноз заболевания, а также определить пути обследования и лечения.

Знакомство с уже выявленными синдромами помогает лучше разобраться и в большой группе еще не классифицированных случаев, в дальнейшем отграничении новых синдромов.

Наконец, овладение точной диагностикой наследственных заболеваний повышает квалификацию врача, приносит ему

удовлетворение от более глубокого проникновения в сущность патологии.

Совершенно исключительные требования к уточнению этиологии умственной отсталости, т. е. к точной нозологической диагностике, предъявляет медико-генетическое консультирование.

Основной контингент МГК составляют родители, имеющие умственно отсталого ребенка (40% обратившихся, по данным ВОЗ). Наш опыт показывает, что этот процент в МГК при психоневрологической больнице вдвое больше.

В МГК при обследовании больного ребенка, в том числе и умственно отсталого, перед врачом обязательно возникают следующие вопросы.

1. Это неклассифицируемое поражение или одно из известных заболеваний?

2. Если подозревается определенное заболевание, то какие методы обследования следует применить для уточнения диагноза?

3. Что известно об этиологии данного поражения?

4. Каков спектр клинических проявлений данного заболевания и соответственно на какие симптомы следует обращать особое внимание при обследовании семьи?

5. Если это не классифицируемое поражение, то ближе к какому классу уже описанных синдромов оно стоит?

Помочь врачам ответить на все эти вопросы — одна из задач данного руководства.

Из всех описанных к настоящему времени наследственных заболеваний, сочетающихся с умственной отсталостью, в книгу преимущественно включены синдромы, диагностируемые по физикальным проявлениям, т. е. по соматоневрологическим особенностям. Из наследственных дефектов обмена включены лишь наиболее распространенные и легко диагностируемые. Известные к настоящему времени синдромы, связанные с хромосомными аномалиями, полностью вошли в работу.

Помимо заболеваний с установленной наследственной природой, авторы сочли целесообразным привести описания некоторых синдромов с четкой клинической картиной, этиология которых остается неясной. Из огромной совокупности многообразных редких поражений, сопровождающихся умственной отсталостью, включены только некоторые формы, описанные у ряда неродственных больных.

Понятно, что охватить все бесчисленное многообразие поражений, уже опубликованных и постоянно описываемых в отдельных семьях, не представляется возможным.

Большие трудности стояли перед нами при выборе наиболее рационального объединения приводимых заболеваний. Мы отказались от расположения описываемых заболеваний в алфавитном порядке. У читателя, не знакомого с множеством названий, подчас эпонимных (по имени описавшего автора),

это несо-
лен двум
ные забо-
нием и эт
Сюда
клиническ
ностики;
патогенет
интеллек
всегда ил
стью (та
фекты обм
Все вк
на основе
группы на
Заболе
В осно
отделения
цы № 6, гд
Авторы
работе гла
врачам Г.
Г. И. Муш
ко-генетиче
Мы над
МГК в за
заболевани

это несомненно вызвало бы затруднение. Материал представлен двумя основными разделами. В первый включены моногенные заболевания, генетические синдромы с неясным наследованием и этиологически неясные синдромы.

Сюда вошли заболевания с очень сильно различающейся клинической картиной, различным патогенезом и путями диагностики; эти нарушения весьма несходны также в отношении патогенетических механизмов поражения мозга, приводящего к интеллектуальному дефекту. Некоторые из этих заболеваний всегда или почти всегда сопровождаются умственной отсталостью (malformation/retardation syndromes, наследственные дефекты обмена), другие — лишь в части случаев.

Все включенные в этот раздел болезни объединены только на основе их этиологического отличия от более однородной группы нарушений хромосомной природы.

Заболевания хромосомной природы включены во II раздел.

В основу книги положены материалы медико-генетического отделения Московской городской психоневрологической больницы № 6, где авторы работали ряд лет.

Авторы приносят глубокую признательность за помощь в работе главному врачу больницы О. А. Трифонову, а также врачам Г. С. Батиенко, Т. К. Беяковой, Л. И. Кузнецовой, Г. И. Мушаковой, Н. С. Герасимовой и всему коллективу медико-генетического отделения.

Мы надеемся, что данное руководство поможет врачам МГК в зачастую очень нелегкой диагностике наследственных заболеваний у умственно отсталых детей.

МОНОМЕРНО НАСЛЕДУЕМЫЕ ДЕФЕКТЫ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ С НЕЯСНЫМ НАСЛЕДОВАНИЕМ, ЭТИОЛОГИЧЕСКИ НЕЯСНЫЕ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Глава 1. СИНДРОМЫ С АНОМАЛИЯМИ СТРОЕНИЯ ЛИЦА, ЧЕРЕПА, КОНЕЧНОСТЕЙ

В эту главу входит часть нарушений, объединенных в литературе под названием «синдромы с множественными конгенитальными аномалиями».

Помимо ряда пороков развития, при которых умственная отсталость встречается постоянно или по крайней мере в большинстве случаев, сюда вошли некоторые синдромы, далеко не всегда сопровождаемые интеллектуальным недоразвитием. Вместе с тем при каждом из этих нарушений умственная отсталость отмечается чаще, чем бывает при случайном сочетании интеллектуального дефекта и комплекса пороков развития.

Таким образом, больных с данными формами дисморфогенеза должно быть больше среди умственно отсталых, чем в популяции.

Патогенез интеллектуального недоразвития при этих нарушениях большей частью остается неясным, но он может быть принципиально различным в разных группах заболеваний.

Иногда искаженное формирование, кроме мягких тканей и скелета, затрагивает и центральную нервную систему (ЦНС), т. е. порок развития мозга входит в комплекс врожденных пороков. В таких случаях порок развития мозга — это факультативный симптом того или иного синдрома. Этот порок может быть анатомически явным, а может и сказываться негрубыми нарушениями структуры мозговой ткани, например гетеротопией нейронов отдельных участков коры, нарушениями пропорций нейронов и глии и т. п.

Функция мозга в этих случаях может страдать в разной степени, в том числе и весьма существенно.

В других случаях синдромы с множественными пороками развития представляют собой по сути дела еще не раскрытые наследственные дефекты обмена с началом во внутриутробном периоде. Они сопровождаются морфофункциональными нарушениями жизнедеятельности клеток в течение всего развития организма. Возможно, наследственная гетерогенность подобных дефектов будет ответственна за наличие внутри одной нозологической единицы форм как с вовлечением в патологический процесс ткани мозга, так и без такового. Это также может

быть одной из
при ряде клини
Наконец, пр
дефект может
томатике синдр
органов и тка
ние организма
уже в постнат
замедляя свое
ских структур.
Так, напри

судорожными
гидротической
желудку орган
заболеваниях
отсталых из-з
ром Ваарденб

У разных
у одного и т
ские механиз
на сложности
тики.

В данную
пороками раз
лиями, при к
наиболее важ
исключает и
у больных.

Синдром «ли

Синонимы

Наиболее
эльфа», синд
ская гиперка
Впервые о
соавт. (1952)
2 лет с повы
3,5—3,8 ммол
анорексией, д
ние черт лица
ца и умствен
стерина. Авто
детей не объ

быть одной из причин непостоянства умственной отсталости при ряде клинически специфических синдромов.

Наконец, при некоторых заболеваниях интеллектуальный дефект может быть вторичным по отношению к основной симптоматике синдрома. В этих случаях искаженное формирование органов и тканей, резко нарушая правильное функционирование организма в целом, может сказаться на развитии мозга уже в постнатальном периоде, вызывая его повреждение или замедляя своевременное созревание его анатомо-физиологических структур.

Так, например, резкое перегревание тела, сопровождающееся судорожными приступами у ребенка раннего возраста при ангидротической эктодермальной дисплазии, иногда ведет к тяжелому органическому повреждению мозга. При некоторых заболеваниях ребенок может попасть в категорию умственно отсталых из-за не распознанной своевременно глухоты (синдром Ваарденбурга).

У разных больных с одним и тем же синдромом или даже у одного и того же больного возможны разные патогенетические механизмы поражения мозга, что несомненно скажется на сложности и разнообразии психопатологической симптоматики.

В данную главу включены те синдромы с множественными пороками развития или множественными врожденными аномалиями, при которых специфика нарушений лица и конечностей наиболее важна для установления диагноза, что, конечно, не исключает и других существенных для диагностики симптомов у больных.

Синдром «лицо эльфа»

Синонимы: тяжелая идиопатическая инфантильная гиперкальциемия; синдром Вильямса; синдром Вильямса—Бойрена; синдром надклапанного стеноза аорты и умственной отсталости; синдром Фанкони—Шлезингера.

Наиболее часто встречаются три названия: синдром «лицо эльфа», синдром Вильямса—Бойрена и тяжелая идиопатическая гиперкальциемия.

Впервые это заболевание было описано G. Fanconi и соавт. (1952). Они наблюдали двух детей в возрасте около 2 лет с повышенным уровнем кальция в сыворотке крови (до 3,5—3,8 ммоль/л), что сопровождалось мышечной гипотонией, анорексией, дегидратацией. Отмечено выраженное своеобразие черт лица больных. Диагностировались также порок сердца и умственная отсталость, в крови повышен уровень холестерина. Авторы подчеркивали, что гиперкальциемия у этих детей не объяснялась ни одним из известных механизмов:

гиперпаратиреозом, первичным почечным нарушением или передозировкой витамина D.

В дальнейшем появляются описания данного заболевания кардиологами, наблюдавшими больных с надклапанным стенозом аорты. Отмечено, что некоторые дети с этим пороком сердца имеют своеобразное лицо, описанное при гиперкальциемии, и умственную отсталость [Williams Y. et al., 1961]. Эти случаи в противоположность доминантно наследуемому изолированному надклапанному стенозу аорты были только спорадическими. Наконец, в 1964 г. R. Garcia и соавт. показали, что данное заболевание и тяжелая идиопатическая гиперкальциемия Фанкони — один и тот же синдром.

Заболевание встречается в разных странах Европы и в США. В отечественной литературе это поражение как самостоятельная форма умственной отсталости мы описали совместно с группой детских психиатров [Любкина Г. З., Маринчева Г. С. и др., 1976].

Частота заболевания неизвестна. В литературе приводятся данные о косвенно рассчитанной частоте, равной 1:100 000 рождений [Fraser D. et al., 1966].

Однако синдром несомненно является гораздо более частым. В МГК при детской психиатрической больнице синдром «лицо эльфа» диагностируется у 7—8 детей ежегодно. В данном контингенте это самая частая нозологически самостоятельная форма умственной отсталости, за исключением болезни Дауна и фенилкетонурии.

Проведенные нами также косвенные расчеты позволяют предполагать, что частота синдрома в популяции составляет приблизительно 1:25 000.

Клиническая картина. Поражаются оба пола. В литературе есть указание на некоторое преобладание девочек. Однако в наших наблюдениях этого не отмечалось: из 85 больных было 42 мальчика и 43 девочки.

Внешний облик больного весьма характерен. У врача, хорошо знакомого с данным синдромом, в большинстве случаев диагностика не вызывает затруднений.

Прежде всего обращает на себя внимание своеобразие лица больных (рис. 1, 2, 3). У детей щеки опущены вниз, маленький подбородок, сдавленный в висках лоб, большой рот, полные губы, особенно нижняя, своеобразный разрез глаз, как правило, со сходящимся страбизмом, припухшие веки и особая, не поддающаяся точному описанию, но сходная у всех больных форма носа (с закругленным тупым концом). Сходство лиц усиливает улыбка, подчеркивающая отечность век и особое строение рта.

Характерны зубы больных — редкие, удлиненные. Молочные зубы обычно быстро подвергаются кариесу.

Весьма часто встречаются синеватые склеры и ярко-голубые радужки со своеобразной «звездчатостью».

Рис. 1. Синдром «лицо эльфа»
возр. 1½ лет.
Рис. 2. Синдром «лицо эльфа»
возр. 6 лет.
Рис. 3. Синдром «лицо эльфа»
возр. 14 лет.

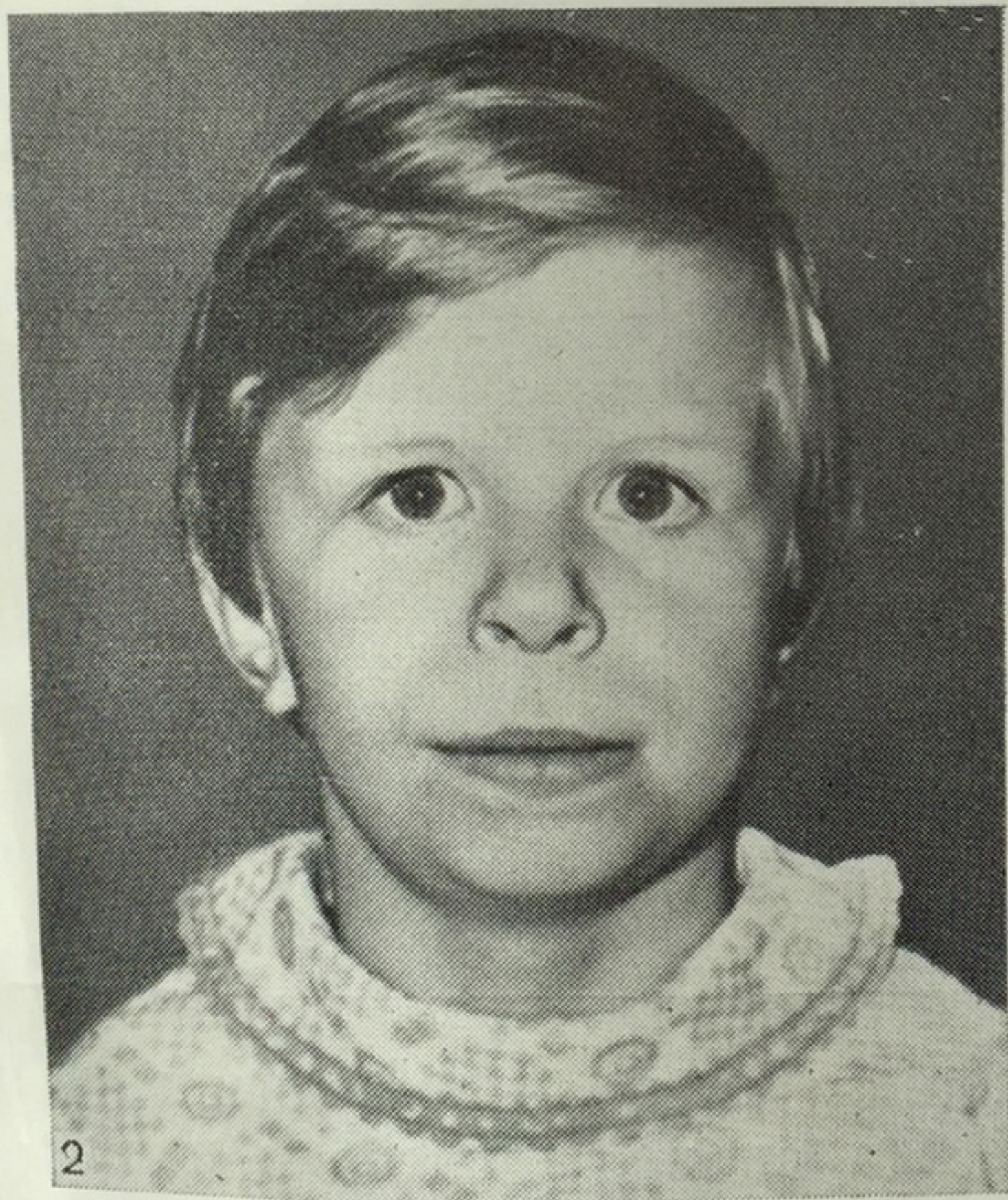
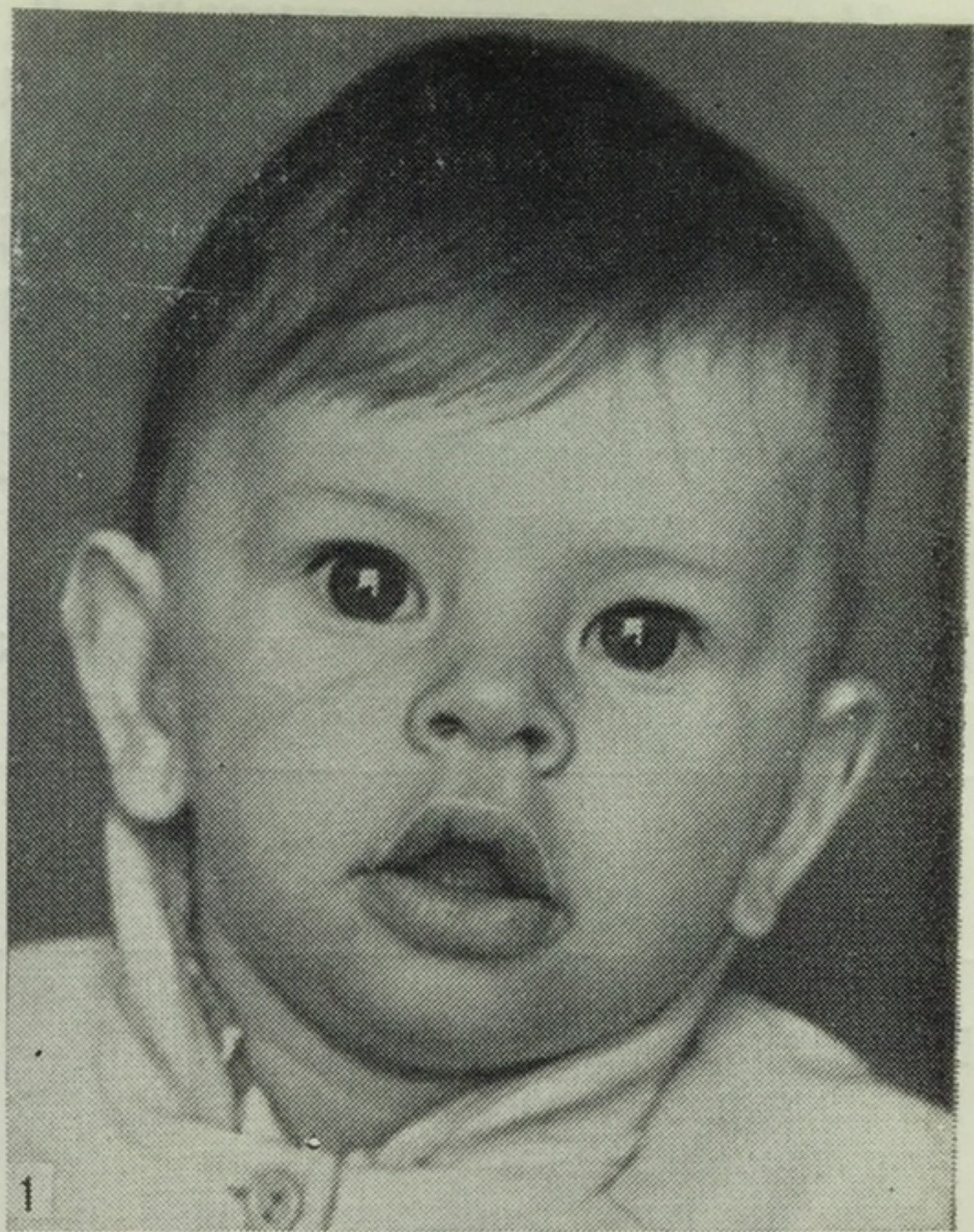


У детей отмечают
ния тела. При общем
удлиненная шея, узк
разные ноги, плоскост
типа. Суставы отл
Очень часто у больн
Поскольку заболевани
на изучены довольно
и легочной артерии, ст
периферических артер
Эти изменения прогр

Рис. 1. Синдром «лицо эльфа». Ребенок 1½ лет.

Рис. 2. Синдром «лицо эльфа». Ребенок 6 лет.

Рис. 3. Синдром «лицо эльфа». Подросток 14 лет.



У детей отмечаются также выраженные особенности строения тела. При общем отставании в росте и массе тела у них удлинённая шея, узкая грудная клетка, низкая талия, Х-образные ноги, плоскостопие, иногда косолапость вальгусного типа. Суставы отличаются повышенной разгибаемостью. Очень часто у больных имеются пороки сердца и сосудов. Поскольку заболевание изучалось кардиологами, пороки сердца изучены довольно детально. Наиболее часты стеноз аорты и легочной артерии, стеноз брюшной аорты, стенозы крупных периферических артерий, особенно почечных и мезенхимных. Эти изменения прогрессируют [Fontaine J. et al., 1976].

Наряду с этим описаны и такие пороки сердца, как дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородок. Нередко у больных повышено артериальное давление (АД).

Более чем у половины пациентов имеются пупочные и паховые грыжи, у всех детей голос особый: низкий, хрипловатый.

Частота наиболее характерных изменений в строении тела представлена в табл. 2.

Таблица 2. Характер и частота аномалий у больных с синдромом «лицо эльфа» (85 обратившихся больных)

Аномалия	Частота больных	Число аномалий, %
Необычное лицо	85	100,0
пастозные веки	85	100,0
опущенные веки	85	100,0
толстые оттопыренные губы	85	100,0
уменьшенный подбородок	85	100,0
сдавленные виски	82	95,3
своеобразная форма носа	81	94,1
редкие брови	81	94,1
косо расположенные глазные щели	79	91,8
косоглазие (содружественное)	69	81,2
сходящееся	60	87,0
расходящееся	9	13,0
голубые радужки	82	96,5
синеватые склеры	82	96,5
своеобразная «звездчатость» радужки	80	94,1
Своеобразие строения тела:	85	100,0
опущенные плечи, узкая грудная клетка, низкая талия, длинная шея, Х-образные ноги, вальгусная стопа		
Врожденный порок сердца	68	80,0
Грыжа	62	73,0
паховая	56	90,3
пупочная	6	9,3
Низкий голос	82	96,5

Кожа детей с данным поражением отличается повышенной эластичностью, легко растяжима. На спине, а часто и на щеках просвечивают расширенные капилляры. На шее, иногда на груди и руках, как правило, хорошо видны крупные подкожные вены.

У больных часто имеется неспецифическое, но характерное для данного синдрома изменение кожи лица — так называемая ульэритема, т. е. воспаление волосяных фолликулов, оставляющее точечные рубцы. Вначале это напоминает стойкий румянец, затем возникают маленькие рубчики. Изредка отмечается также ульэритема бровей с ломкостью волос, отчего брови становятся очень редкими.

У больных могут быть такие изменения скелета, как врожденный вывих бедра (10% случаев), резко выраженный про-

грессирующий сколиоз (8%), тугоподвижность одного из суставов — локтевого, лучезапястного (4%).

Встречаются микроаномалии внутриутробного дисгенеза, нередко при самых разных синдромах: искривленный V палец кисти, сакральная ямка, деформация ушных раковин и др. Однако эти аномалии редки, неспецифичны для данного заболевания и несущественны для диагностики синдрома.

При изучении дерматоглифики мы выявили ряд изменений: высокий пальцевый гребневой счет, преобладание завитков, высокий дельтовый индекс, дистальное смещение осевого трирадиуса или наличие двух осевых трирадиусов. Очень типичны усиленная складчатость, белые линии на апикальных подушечках, тонкие дополнительные складки на ладонях. Отмечена также высокая частота дисплазии больших сгибательных складок с вариантами переходной четырехпальцевой и псевдосиднейской складки, экстраскладками, дистальным смещением начала третьей большой складки. Изменения имелись у всех без исключения обследованных детей (20 больных).

При неврологическом обследовании всегда наблюдались мышечная гипотония, особенно выраженная в раннем возрасте, и довольно резкое повышение сухожильных рефлексов с расширенной рефлексогенной зоной.

Частое у таких больных сходящееся косоглазие всегда содружественное.

Другие неврологические изменения редки. У 2 детей мы наблюдали преходящий парез лицевого нерва периферического типа; у 2 других — непостоянный тремор конечностей.

На рентгенограмме черепа, как правило, отмечают черты открытой гидроцефалии в виде усиления пальцевых вдавлений, удлинение зубцов черепных швов. Иногда имеются утолщение свода черепа, повышенная плотность контуров орбит. Рентгенограммы кистей рук изредка выявляют некоторое отставание костного возраста: чаще уменьшение размеров ядер окостенения при нормальном их числе. В 2 случаях мы наблюдали радиоульнарные синостозы.

Иногда можно видеть поперечную исчерченность метафизов трубчатых костей — симптом, отмеченный еще при первых описаниях заболевания [Schlesinger B. Y., 1963]. Однако этот признак встречается далеко не у всех детей.

Имеются также негрубые изменения глаз. Мы уже отмечали ярко-голубые радужки и синеватость склер, а также сходящееся косоглазие. Помимо этого, при офтальмологическом исследовании нередко выявляют извитость сосудов и остатки глиозной ткани на глазном дне, истончение стромы радужки.

На ЭЭГ не выявляют каких-либо специфических особенностей; иногда она практически вообще не отличается от нормы.

У других больных отмечают нестабильность, слабая модулированность альфа-ритма, на фоне которого выражены высокоамплитудные медленноволновые колебания.

Психические нарушения однотипны и вместе с тем своеобразны. **Умственная отсталость**, как правило, значительная и имеет характерные особенности. Страдает в первую очередь целенаправленная деятельность. Вместе с тем речь хорошо развита, больные словоохотливы. Однако вся речевая продукция представляет собой набор готовых штампов; речевое, вербально-логическое мышление отсутствует. Нередко ответы нелепы, бессмысленны; они заучены и употребляются не к месту. Интонационная, мелодическая сторона речи также несколько нарушена, речь монотонна. Вместе с тем с неизменным постоянством наблюдаются хороший музыкальный слух и чувство ритма. Дети в возрасте $2\frac{1}{2}$ —3 лет уже правильно воспроизводили мелодию, некоторые больные 8—10 лет умели играть на аккордеоне и фортепиано, хотя с трудом обучались во вспомогательной школе.

Абстрактное мышление у всех больных нарушено очень грубо.

При школьном обучении дети овладевают, как правило, техникой чтения и письма, но любые арифметические действия выполняют с большим трудом. Абстрактный счет им практически недоступен. Нарушена также тонкая моторика, что сказывается в более старшем возрасте на трудовой адаптации: вызывают затруднения даже доступные по интеллекту простые картонажные работы.

Особенности личности детей составляют эмоциональность, доверчивость, стремление к контакту со взрослыми, послушание. Это позволяло многим детям удерживаться в массовых детских садах, несмотря на выраженное интеллектуальное недоразвитие.

При полном доверии к окружающим и хорошем контакте с ними дети боятся нового: часто сопротивляются осмотру, если видят какой-либо инструмент, проявляют страх перед фонендоскопом и молоточком. При контакте с незнакомыми людьми никогда нет страха или опасения.

Среди психопатологических нарушений, осложняющих интеллектуальный дефект, преобладают неврозоподобные расстройства: энурез, патологические привычки в виде кусания ногтей, сосания пальцев. У маленьких детей часто встречается онанизм. В более старшем возрасте он бывает значительно реже. Нередко наблюдается привычная рвота, ее причина остается неясной. Предполагалось, что она связана в раннем возрасте с гиперкальциемией. Однако мы наблюдали склонность к рвоте у детей без обменных нарушений и в более старшем возрасте, когда у всех больных биохимических сдвигов уже нет. Скорее всего это симптом, обусловленный вегетативной дисфункцией.

Бывает и приступообразная головная боль, иногда довольно упорная, что свидетельствует, по-видимому, о наличии у больного внутричерепной гипертензии.

Весьма
нет судор
синдром
ственно о
глубокой
Однако
больного
хорадки.
ния. Боль
В лите
мальным
дали.
Частот
у больных

Таблица
нарушений

Мышечная
Повышение
лексов
Преходящий
Резидуальн
Непостоянн
Умственная
имбецил
дебильн
неуточне
Своеобразие
Особые черт
Неврозоподо
ские прив
стурбация
Диэнцефаль

Динами
болевание
период н
54,5% сл
было свое
ными векам
Средняя
данным, он
Удается
ных, что св
риод у дете
жажда, зап
описанные с
лугодии пос

Весьма характерно, что среди осложняющей симптоматики нет судорожного симптома. Как известно, эпилептиформный синдром — одно из частых проявлений поражения мозга у умственно отсталых больных. В безотборном контингенте детей с глубокой умственной отсталостью он отмечается в 30% случаев. Однако при данном синдроме мы не наблюдали ни у одного больного никаких судорожных приступов даже на высоте лихорадки. Для них не характерны психопатоподобные осложнения. Больные практически нетрудоспособны.

В литературе описаны случаи синдрома «лицо эльфа» с нормальным интеллектом, но мы подобных больных не наблюдали.

Частота неврологических и психопатологических нарушений у больных представлена в табл. 3.

Таблица 3. Характер и частота неврологических и психопатологических нарушений у детей с синдромом «лицо эльфа» (85 обратившихся больных)

Нарушения	Число больных	Частота нарушений, %
Мышечная гипотония	85	100,0
Повышение сухожильных и периостальных рефлексов	85	100,0
Преходящий парез лицевого нерва	2	2,4
Резидуальный легкий гемипарез	2	2,4
Непостоянный тремор конечностей	2	2,4
Умственная отсталость	85	100,0
имбецильность	43	50,0
дебильность	30	35,3
неуточненной степени	12	14,8
Своеобразие структуры дефекта	85	100,0
Особые черты личности	85	100,0
Неврозоподобные нарушения (энурез, патологические привычки, страхи, рефлексорная рвота, мастурбация в раннем возрасте)	40	47,0
Диэнцефальные приступы с галлюцинациями	1	1,2

Динамика заболевания. В некоторых случаях признаки заболевания имеются уже при рождении. Так, у 20% больных в период новорожденности распознавали систолический шум, в 54,5% случаев матери отмечали, что при рождении у ребенка было своеобразное сморщенное («старушечье») лицо с отеками веками.

Средняя масса тела при рождении снижена. По нашим данным, она составляет 2867 г (разброс от 1830 до 3800 г).

Удается выявить ряд изменений на 1—2-м году жизни больных, что свидетельствует об обменных нарушениях. В этот период у детей отмечаются выраженная анорексия, частая рвота, жажда, запоры, общее беспокойство. Во многих случаях описанные симптомы развиваются остро в первом—втором полугодии после периода благополучия. В это время иногда

выявляют повышение уровня кальция в сыворотке, чем и объясняют нарушения. В крови повышен уровень холестерина, обычно повышение держится дольше, чем гиперкальциемия. Позднее эти явления проходят и показатели сыворотки нормализуются. Однако в литературе имеются данные о том, что гиперкальциемическая фаза бывает далеко не во всех случаях [Jones K. et al., 1975].

Мы наблюдали почти исключительно детей более старшего возраста, поэтому судить о гиперкальциемической фазе могли только косвенно, по данным анамнеза, на основании клинических симптомов этой фазы болезни.

Очерченный период расстройств, описанный G. Fanconi (1952) и другими авторами при гиперкальциемической фазе болезни, выявлялся в анамнезе лишь у 12,5% наших больных. Вместе с тем анорексия, дистрофия, рвота, запоры на первом году жизни постоянно отмечались у большинства детей, хотя почти у 11% детей подобных явлений в анамнезе не было. Повышение уровня кальция в сыворотке нам не удалось установить ни у одного из 4 обследованных детей в возрасте до 2 лет, т. е. тогда, когда оно еще может быть выявлено.

К концу 2-го — началу 3-го года соматическое состояние детей заметно улучшается. В этот период происходит значительный сдвиг в развитии моторики, начинает развиваться речь и нередко впервые выявляется отставание в психическом развитии, которое раньше если и замечали, то объясняли соматической ослабленностью ребенка. В дошкольном возрасте удовлетворительное развитие речи и хорошая эмоциональность детей, как правило, маскируют глубину интеллектуального дефекта. В этот период можно ошибочно диагностировать временную задержку психического развития с хорошим прогнозом.

С возрастом у ребенка умственная отсталость становится более выраженной. Имеется ли истинная прогрессиентность в интеллектуальном снижении, неясно. Во всяком случае, у больных не отмечается никаких психопатологических или неврологических нарушений, свидетельствующих о текущем органическом поражении мозга. Усиление выраженности интеллектуального недоразвития с возрастом связано с самой структурой поражения с вовлеченностью лобных отделов коры.

Соматические изменения подвержены определенной динамике. Череп становится уменьшенным, хотя в раннем возрасте тенденции к микроцефалии нет. У девочек в препубертате мы отмечали изменения гортани по мужскому типу («кадык»). Иногда наблюдается увеличение клитора. Для девочек вообще характерно раннее половое созревание.

Стеноз крупных сосудистых стволов начинается в различные сроки, иногда даже на 4—5-м году жизни. Нередко встречаются растущие ангиомы на коже.

Лицо больных меняется с возрастом. Если в первые 2—3 года жизни заметны выпуклый лоб и гипертелоризм, то у де-

тей старшего возраста лоб плоский, с несколько выступающими надбровными дугами, орбиты сближаются, возникает гипотелоризм. С возрастом появляется и другой признак — увеличенное расстояние от основания носа до верхней губы, так называемый удлинённый фильтр.

Диагностика заболевания в большинстве случаев нетрудна и основывается на характерных особенностях соматического состояния больных. По нашим наблюдениям, ошибочный диагноз ставился только из-за того, что врачи, как правило, незнакомы с данным синдромом. В раннем возрасте у больных нередко на основании соматических особенностей предполагается гипотиреоз или болезнь Дауна. Иногда особенностям строения лица вообще не придают значения. Действительно, у маленького ребенка «лицо эльфа» можно просмотреть — его черты нередко выглядят как вообще свойственные детям раннего возраста: некоторая пастозность, полные щеки и губы, выпуклый лоб. Однако в совокупности с другой симптоматикой, в частности с резкой гипотонией мышц, паховой грыжей, систолическим шумом, низким голосом и симптомами психомоторного недоразвития, эти особенности становятся опорными для диагностики и без гиперкальциемии. Понятно, что при биохимических изменениях диагностика еще более облегчается. В более старшем возрасте четко очерченная специфическая клиническая картина заболевания не вызывает диагностических затруднений.

Патологическая анатомия, этиология и патогенез. Данные патологоанатомических исследований невелики. Отмечаются сосудистые изменения — гипоплазия различных отрезков аорты, расширение коронарных артерий, утолщение клубочков почек, утолщение внутреннего слоя артериол, отложение мукоидного вещества в стенке сосудов, а также отложение кристаллов кальция в почках и повышение плотности костей [Schlesinger B. E. et al., 1965].

С. Biddal и соавт. (1969) считают, что основной анатомический дефект при данном синдроме — сегментарная фибромышечная медиальная гипертрофия сосудов, притом не только крупных стенозированных стволов, но и мелких артерий. В мозгу не находят никаких изменений.

Этиология поражения неясна. Хромосомных нарушений при данном заболевании не обнаружено, кроме единичных, по-видимому, случайных описаний [Fryns J. et al., 1982]. Мы также наблюдали одну больную с типичной картиной синдрома и мозаицизмом по добавочной X-хромосоме. Предполагавшееся ранее аутосомно-рецессивное наследование не подтвердилось. К настоящему времени имеется достаточно наблюдений, позволяющих отвергнуть эту гипотезу. Синдром, как правило, встречается спорадически, хотя имеются описания семейных случаев [Habedank M., 1967; Grimm T., Wesselhoeft H., 1980, и др.]. Повышенной частоты кровнородственных браков среди родите-

лей больных не отмечается. Из 85 наших больных только 2 были от кровнородственного брака, 16 браков были межнациональными.

Синдром описан в разных этнических группах, но есть основания предполагать межнациональные и географические различия в частоте заболевания.

Наиболее часто высказывается мнение об аутосомно-доминантной мутации, как правило, возникающей *de novo* [Hammer J. et al., 1979; Grimm T., Wesselhoeft H., 1980, и др.].

Если считать наиболее вероятной гипотезу моногенно обусловленного поражения с доминантным типом наследования, то большинство случаев нужно отнести к вновь возникшим мутациям.

Подтверждением этого было бы повышение возраста отцов. Однако из наших данных этого не следует. Средний возраст отцов больных 28,97 года, матерей — 26,89 года. Контролем служил возраст родителей больных фенилкетонурией того же контингента — соответственно 28,5 года и 27,05 года.

В литературе высказывается мнение о специфической наследственной предрасположенности при взаимодействии с также специфическими внешнесредовыми факторами [Opitz J., 1971]. Одним из таких факторов внешней среды может быть повышение концентрации витамина D в крови беременных [Becroft D., Chambers D., 1973].

При исследовании культуры фибробластов указанные авторы нашли у больных с данным синдромом при воздействии на нее витамина D и кальция большее повышение метакромазии, чем в клетках, взятых от здоровых лиц.

В пользу гипотезы специфического наследственного предрасположения с участием факторов среды говорит и редкость семейных случаев данного синдрома при большинстве спорадических. Есть описание семей с 4—5 больными детьми, родившимися подряд, притом с увеличивающейся тяжестью умственной отсталости [Levis A., 1969].

Мы наблюдали семью, где у матери от разных браков было, помимо пробанда, двое детей, умерших на первом году жизни от врожденного порока сердца. Патогенез заболевания неясен.

В литературе до сих пор обсуждается вопрос о времени возникновения поражения. Еще и сейчас имеются сторонники постнатального развития болезни подобно ряду наследственных дефектов обмена. В первые 2 десятилетия после описания данного синдрома его все считали постнатальным поражением, связанным с особой реакцией ребенка на витамин D, следствием чего является гиперкальциемия. Предполагалось, что тяжелая психическая патология, изменения скелета и пороки сердца развиваются уже как результат длительного повышения уровня кальция в крови ребенка.

Эстрогеноподобным действием витамина D объясняют, в частности, ускоренное половое созревание у девочек [Vaegen A.,

1966]. Следует отметить, что характер пороков сердца (хотя они относятся к группе так называемых врожденных пороков) этому не противоречит, так как в основном встречаются стенозы сосудов, которые могут развиваться постнатально. Однако позднее эта гипотеза подвергалась существенному пересмотру. Появились высказывания в пользу внутриутробного генеза данного заболевания [Jowes K., Smith D., 1970, и др.].

Полученные нами данные о сниженной массе тела детей при рождении, а также указания на врожденный порок и аномальное лицо ребенка во многих случаях уже в родильном доме могут свидетельствовать в пользу внутриутробного характера поражения, по крайней мере у части детей.

Найденные изменения дерматоглифики уже с несомненностью отражают внутриутробное поражение либо внутриутробное начало медленно прогрессирующего заболевания. Системное поражение сосудов и костные изменения дают основание предполагать вовлеченность соединительной ткани.

Суммируя имеющиеся в литературе данные о возможном патогенезе заболевания, следует указать на 4 основные гипотезы: 1) избыток в организме витамина D или гиперчувствительность к нему; 2) нарушение распада витамина D в организме; 3) наследственно обусловленное нарушение обмена холестерина или других стероидов, что также может быть связано с антирахитическими веществами группы витамина D; 4) дефицит тирокальцитонина, вызывающий нарушение гомеостаза кальция в организме.

Большинство авторов придерживаются одной из гипотез, так или иначе связанных с ролью витамина D.

Этиология и патогенез синдрома «лицо эльфа» часто обсуждаются в тесной связи с патогенезом хорошо известного кардиологам доминантно наследуемого изолированного надклапанного стеноза аорты. Появились описания семей, в которых имеются оба заболевания, и, кроме того, показано существование как бы промежуточных форм между полным синдромом «лицо эльфа» и изолированным надклапанным стенозом аорты [Cornell P et al., 1966; Antia A. et al., 1967, и др.]. У части больных с надклапанным стенозом аорты авторы отмечают умственную отсталость, некоторые черты лица, характерные для полного синдрома, а также ряд других признаков синдрома «лицо эльфа»: задержку полового созревания у мальчиков и его ускорение у девочек, своеобразный период расстройств в раннем возрасте (рвота, запоры, анорексия). Таким образом, по мнению ряда авторов, резкой границы между изолированным надклапанным стенозом и синдромом «лицо эльфа» (синдром Вильямса—Бойрена) нет. В основе обоих заболеваний лежит один и тот же дефект.

Патогенез умственной отсталости при данном заболевании неясен. Высказывалось предположение о метастатическом действии кальция [Schlesinger B. et al., 1956]. G. Fanconi и соавт.

(1952) предполагали сопутствующий гипотиреоз как фактор, повреждающий мозг.

С обоими этими предположениями нельзя согласиться. Особенности психопатологии, столь характерные и постоянные при данном синдроме, не удается объяснить метастатическими участками поражения, имеющими вероятно-случайную обусловленность.

Сопровождающая гипотиреоз патология психики иная, чем при данном заболевании. Есть основания полагать, что в нарушении формирования интеллекта при данном синдроме играет роль какой-то особый, специфический именно для этого заболевания механизм. За это говорит постоянство психопатологических особенностей у больных.

Лечение. В раннем возрасте при гиперкальциемии лечение направлено на снижение уровня кальция: ограничивают потребление кальция и витамина D, применяют кортизон, что уменьшает симптоматику этого периода — снимается возбуждение, уменьшается аппетит, налаживается сон, иногда уменьшается систолический шум в сердце [Dhaveswar M. et al., 1981].

Однако нормализация уровня кальция в крови не предотвращает основного нарушения — умственной отсталости.

Многие больные нуждаются в лечении гипертензионного синдрома, сопровождающегося головной болью. В связи с этим проводятся дегидратационная терапия сульфатом магния, курсы лечения диакарбом, триампуром.

Нередко требуется медикаментозная терапия неврозоподобных расстройств. Хороший эффект дают транквилизаторы. При упорной рвоте рекомендуется этаперазин по 0,001—0,004 г в зависимости от возраста.

В связи с системными сосудистыми нарушениями при данном синдроме мы проводили больным, страдавшим головной болью, курсы лечения стугероном в течение 2—3 мес с положительным эффектом.

Иногда больные нуждаются в оперативном лечении порока сердца или паховой грыжи.

Медико-генетическое консультирование семей обычно трудностей не представляет, так как синдром, как правило, спорадический.

Однако следует изучить фенотипы родителей и сибсов в отношении характерных особенностей внешнего облика и пороков сердца, поскольку описаны семьи с несколькими пораженными.

Приводим описание одного из типичных наблюдений.

Девочка 13 лет, единственный ребенок в семье, ученица 5-го класса вспомогательной школы. При обращении к врачу жалобы на головную боль и головокружение. Девочка — первый ребенок молодых и здоровых родителей, имеющих высшее образование. Родилась от первой беременности, протекавшей с токсикозом. Мать получала во время беременности кварцевое облуче-

ние. Роды на 8-м месяце, с асфиксией. Масса тела ребенка при рождении 2200 г; отмечены сильная отечность, косоглазие, ангиома на животе. Тогда же был обнаружен шум в сердце; в 3-месячном возрасте предполагали коарктацию аорты. В 8 лет диагноз врожденного порока сердца был снят.

На первом году жизни ребенок плохо прибавлял массу тела. Отмечались анорексия, упорная рвота при кормлении, беспокойство. В 6—7 мес появилась паховая грыжа, по поводу которой девочка была оперирована в 6 лет. В 9-месячном возрасте у ребенка были обнаружены изменения в моче, ставили диагноз пиелонефрита. Позднее анализ мочи без отклонений от нормы. В развитии отставала: сидеть начала в 9 мес, ходить с 1 года 8 мес. Первые слова произнесла на 2-м году жизни, но фразовая речь только с 3 лет. С 2½ лет девочка стала правильно воспроизводить мелодии песен и очень любила это делать. По словам матери, у ребенка всегда отмечалось резкое ухудшение соматических заболеваний: появлялись вялость, бездеятельность, возникали стереотипные действия — раскачивание, сосание пальцев. Детские дошкольные учреждения не посещала. В 8 лет пошла в массовую школу, где сразу выявились большие трудности в обучении, особенно по математике. Через 2 года переведена во вспомогательную школу, сразу в 4-й класс. В школе успевает слабо, наибольшие трудности испытывает на уроках труда. Поведение правильное. В школе ее любят и дети, и взрослые. Дома послушна, с удовольствием помогает матери по хозяйству. Любит читать книги, эмоционально воспринимает прочитанное. В течение последних 2 лет появились утомляемость и головная боль в конце занятий. Иногда отмечает головокружения с тошнотой. Стала упорно грызть ногти. Утомление в конце дня стало таким сильным, что больная была переведена на индивидуальное обучение на дому. С 9 лет у девочки стали развиваться вторичные половые признаки, в 11 лет — менархе.

Рост 147 см, масса тела 35 кг. Череп небольшой, плоский лоб. Характерные черты лица, сходящееся косоглазие, глаза ярко-голубые. Верхнее и нижнее веки отечны, уменьшенный подбородок, полные губы. На висках и бровях ульэритема: точечная красноватая сыпь. На коже живота одна большая светлая плоская гемангиома размером 3×3 см. Шея длинная, с выступающей гортанью («кадык»). Видны подкожные вены. Плечи покатые, низкая талия. Вторичные половые признаки выражены. Голос низкий, хриловатый. Выслушивается негрубый систолический шум, АД 90/60 мм рт. ст.

Отмечается резкая мышечная гипотония, сухожильные рефлексy высокие, с расширенной зоной; клonusy стоп.

Глазное дно без патологии. На рентгенограмме черепа отмечается некоторое его уменьшение, усиление пальцевых вдавлений. Кальций сыворотки 2,5 ммоль/л, холестерин 3,12 ммоль/л. Кариотип 46, XX.

ЭЭГ: на фоне сохранного альфа-ритма выявляется постоянно выраженная медленная двусторонняя активность в передних отделах полушарий, не превышающая по амплитуде альфа-ритм. При функциональных нагрузках некоторое доминирование медленноволновой активности в правом полушарии при депрессии альфа-ритма.

Девочка охотно беседует, доверчиво улыбается. Спонтанная речь, очень легкая, использует много различных слов, в том числе выражающих абстрактные понятия («изделие», «транспорт»). Однако применение понятий не осмысливается в качестве категорийных, оно подражательное. Ответы часто представляют собой штампы с соскальзыванием и персеверациями. Так, на вопрос: «Что такое шпионаж?» отвечает: «Есть такие шпионы, которые убивали людей и их ловили, милиция сейчас тоже ловит шпионов, когда они нарушают закон, много людей погибло, когда преступники убивали людей...»

Девочка не ориентируется в простых житейских ситуациях. На вопрос: «Что надо сделать, если повреждены рельсы и приближается поезд?» отвечает: «Я бы скрепила рельсы и вот поезд бы поехал». Абстрактный счет и решение простых задач недоступны. Рисовать практически не умеет. Моторика очень неловкая, особенно тонкая. При рисовании отмечается легкий тремор рук.

У девочки хорошие музыкальный слух и чувство ритма. По просьбе врача поет песни, правильно воспроизводя довольно сложную мелодию, помнит все слова песен.

Общий интеллектуальный показатель (IQ) по тесту Векслера 45; вербальный 53; невербальный 43.

Лечение: дегидратация 25% раствором сульфата магния, затем 2-месячный курс лечения стугероном по 0,25 г 2 раза в сутки и витаминотерапия. Головная боль и головокружения прошли.

Таким образом, интеллект ребенка соответствует имбецильности со своеобразной структурой в результате хорошего развития речи и обилия речевой продукции. Головная боль скорее всего связана с общей неполноценностью сосудистой системы и нерезкими гипертензивными изменениями.

Синдром Корнелии де Ланге

Синонимы: *typus degenerativus amstelodammsis*, синдром Брахмана—де Ланге, амстердамская карликовость.

Синдром впервые описан в Голландии педиатром Корнелией де Ланге в 1933 г. у 2 девочек из неродственных семей. К настоящему времени имеются описания более 300 больных в различных странах.

Частота заболевания точно не известна. В литературе данные о популяционной частоте синдрома варьируют — от 1 : 30 000 до 1 : 10 000—12 000 рождений.

В наблюдаемом нами контингенте больных синдром Корнелии де Ланге встречался в 4 раза реже, чем синдром «лицо эльфа», рецессивная микроцефалия, туберозный склероз, но значительно чаще многих очень редких наследственных синдромов (см. табл. 1).

Клиническая картина заболевания в типичных случаях весьма характерна. Больные значительно отстают в росте и массе тела, имеют выраженное своеобразие в строении лица: густые сросшиеся брови, длинные густые загнутые ресницы, короткий нос с развернутыми вперед ноздрями и вдавленным переносьем, увеличенное расстояние между основанием носа и верхней губой (длинный фильтр), тонкие губы с опущенными углами (рис. 4, 5).

Череп уменьшен, брахицефальной структуры.

Строение верхних конечностей аномально: кисти небольшие, особенно характерны короткий II и проксимально расположенный I палец, V палец часто искривлен (рис. 6). Нередко отмечается синдактилия стоп (II—III, III—IV пальцы). Могут встречаться и другие аномалии конечностей и суставов: олигодактилия, фокомелия, сгибательные контрактуры в локтевых суставах, а также деформация позвоночника и грудины. Часты различные пороки внутренних органов, особенно аномалии строения почек.

Кроме гипертрихоза, особенно выраженного на спине и в поясничной области, как правило, обращает на себя внимание



Рис. 4. Синдром Корнелии де Ланге.

Рис. 5. Профиль лица ребенка с синдромом Корнелии де Ланге.

Рис. 6. Типичная рука при синдроме Корнелии де Ланге.

мраморность ко
носогубной обл
Неврологиче
оживление сух
конечностей.
Весьма хар
сы тела, прич
ниже масса тел
нии психическо
дении наблюда
разбросе от 210
Дерматоглиф
триадиуса С,



Рис. 4. Синдром Корнелии де Ланге.

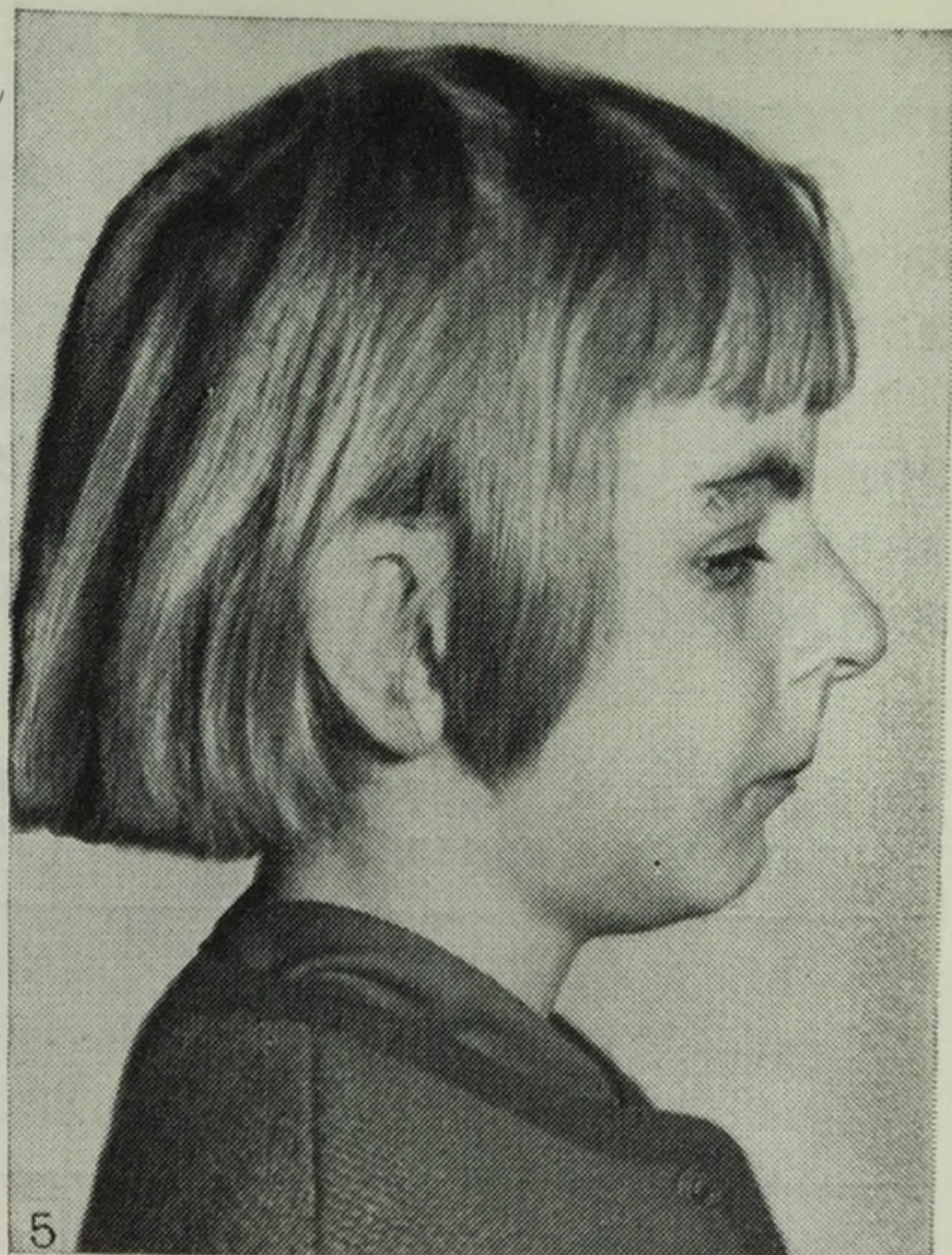
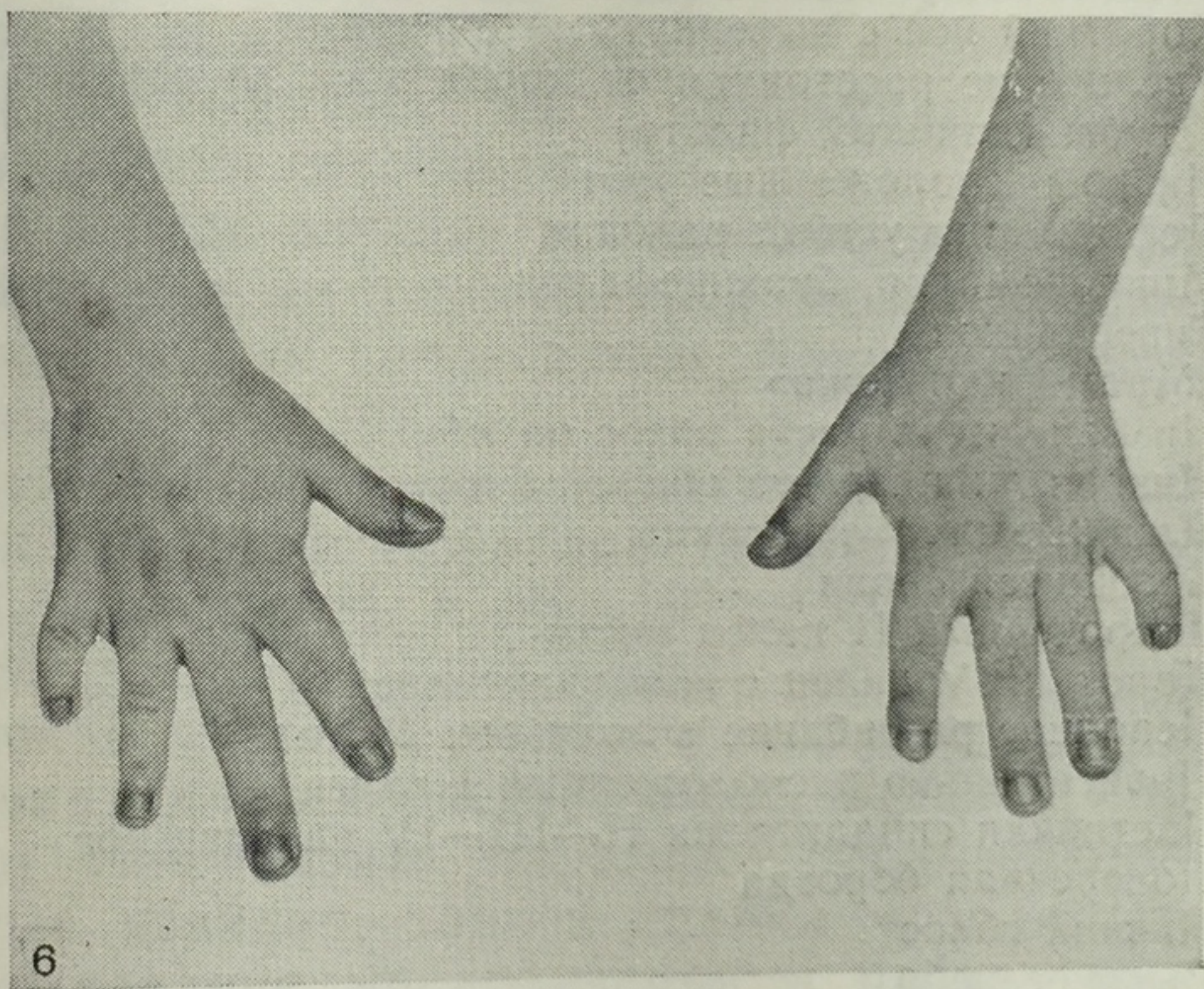


Рис. 5. Профиль лица ребенка с синдромом Корнелии де Ланге.

Рис. 6. Типичная кисть руки при синдроме Корнелии де Ланге.



мраморность кожи, а также краснота кончика носа, цианоз носогубной области.

Неврологическая симптоматика: мышечная гипотония, оживление сухожильных рефлексов, иногда гипертонус мышц конечностей.

Весьма характерна внутриутробная задержка роста и массы тела, причем это отмечается и у доношенных детей. Чем ниже масса тела при рождении, тем тяжелее прогноз в отношении психического недоразвития. Средняя масса тела при рождении наблюдавшихся нами 17 детей составила 2589 г (при разбросе от 2100 до 3250 г).

Дерматоглифика изменена: дистальное смещение осевого трирадиуса С, гипоплазия гребней, увеличение доли радиаль-

ных петель на пальцах и др. Часто встречается четырехпальцевая сгибательная складка.

Диагностика синдрома не всегда проста, так как существуют формы как с нерезко выраженными множественными аномалиями, так и с небольшим числом аномалий.

Как известно, частота каждого из отмеченных признаков при том или ином синдроме отражает их диагностическую значимость. Мы суммировали наиболее характерные изменения у наблюдавшихся нами 17 больных (табл. 4).

Таблица 4. Характер и частота соматических изменений у больных с синдромом Корнелии де Ланге (17 обратившихся больных)

Изменения	Число больных	Частота соматических изменений, %
Малые масса и рост при рождении	15	88
Недоношенность	10	60
Отставание роста и массы тела	17	100
Короткий нос с вывернутыми ноздрями	16	94
Увеличение расстояния от корня носа до верхней губы (длинный фильтр)	10	60
Низко расположенные уши	16	94
Деформация ушных раковин	16	94
Микроцефалия, брахицефалия	17	100
Гипертрихоз	17	100
«Мраморная кожа»	10	60
Низкая линия роста волос на лбу	17	100
Низкая линия роста волос на шее	17	100
Длинные густые ресницы	16	94
Сросшиеся брови	17	100
Укороченный II палец кисти	12	70
Короткий V палец с клинодактилией	14	82
Неполное разгибание в локтевом суставе	6	36
Проксимально расположенный I палец	14	82
Частичная синдактилия II—III—IV пальцев ног	6	36
Поперечная борозда	10	60
Низкий голос	6	36
Высокое небо	17	100
Изменения сердца	5	30
Антимонголоидный разрез глаз	14	82
Мышечная гипоксия	14	82

Кроме перечисленных в табл. 4, в отдельных случаях встречались такие нарушения, как пилоростеноз, дакриоцистит, врожденный порок сердца, неврит слухового нерва. Кроме этих пороков, отмечены и микроаномалии, которые, так же как и эти перечисленные патологические признаки, не имели диагностического значения для данного синдрома. К ним относятся гетерохромия радужки, сакральная ямка, гипоплазия сосков и др.

Очень характерны для больных частые катары дыхательных путей, бронхиты, пневмонии. В раннем возрасте отмечается склонность к рвоте.

Умственная отсталость наблюдается практически у всех больных с данным синдромом: в 80% случаев — имбецильность или глубокая дебильность. Однако описаны и больные с нерезко выраженным интеллектуальным дефектом (IQ 73—75).

Мы наблюдали почти исключительно больных с глубокой умственной отсталостью. Лишь у одного ребенка из 17 была умеренно выраженная дебильность. В литературе есть указания на то, что у больных с данным синдромом нередко имеются стремление к аутоагрессии и склонность к стереотипным движениям: бег по кругу, вращение, стереотипные движения руками [Singh N., Pulman R., 1979]. Эти явления мы наблюдали только у 2 больных. Нередко развивается судорожный синдром, но судороги встречаются, как правило, только эпизодически, а не в виде частых и полиморфных приступов. Среди наблюдавшихся нами больных судорожные приступы были у 4 (23,5%), что приблизительно соответствует частоте эпизиндрома в безотборном контингенте детей с глубокой умственной отсталостью [Gustavson K. et al., 1977].

Рентгенограмма черепа выявляет его брахимикроцефальную структуру, часто признаки гидроцефалии.

На ЭЭГ отмечаются в ряде случаев замедление формирования альфа-ритма, повышение активности срединных структур в виде билатерально-синхронных пароксизмов. Каких-либо специфических для синдрома изменений нет.

Патологическая анатомия, этиология и патогенез. Патологическая анатомия при синдроме Корнелии де Ланге изучена достаточно подробно [Лазюк Г. И. и др., 1974; Лурье И. В., Черствой Е. Д., 1979; Berg J. et al., 1970, и др.].

Что касается изменений мозга, то наиболее характерное нарушение — двусторонняя аплазия оперкулярных отделов лобных долей. Отмечают гипоплазию пирамид обонятельного нерва, верхних височных извилин, задней спайки мозолистого тела. Часто находят отставание миелинизации и распад миелина. Выявляют также очаговую аплазию клеток наружного зернистого и пирамидного слоев во всех отделах мозга, атрофию разных отделов коры и глиоз. На аутопсии обнаруживают пороки сердца, почек, желудочно-кишечного тракта и др.

Этиология синдрома остается неясной. Синдром относят к генетическим, но с неясным ходом наследования. Несомненно, поражение возникает в ранние сроки эмбрионального развития. К 1981 г. описано значительное число случаев (у 23 больных) синдрома Корнелии де Ланге с различными хромосомными нарушениями [Beck B., Mikkelsen M., 1981]. Преобладают случаи с избытком хромосомного материала: встречаются частичные трисомии, транслокации, инверсии, затрагивающие разные хромосомы.

Частичная трисомия по длинному плечу хромосомы 3 представляет, по-видимому, самостоятельный синдром, фенотипически весьма сходный с синдромом Корнелии де Ланге.

Наряду с этим описаны и семьи с пораженными сибсами (без хромосомной патологии), что позволяет некоторым авторам высказывать мнение об аутосомно-рецессивном наследовании синдрома [Motlm L., Opitz J. M., 1971].

По данным литературы, возраст отцов при данном синдроме не повышен, т. е. определенных указаний на роль вновь возникающих доминантных мутаций не имеется. По нашим данным, средний возраст отцов $27,5 \pm 0,23$ года, т. е. также не отмечено его повышение.

Г. И. Лазюк и соавт. (1974) предполагают, что синдром Корнелии де Ланге — гетерогенное заболевание, обусловленное разными генетическими механизмами. Одним из таких механизмов, возможно, является специфическое наследственное предрасположение в сочетании со средовыми воздействиями.

В пользу этого может свидетельствовать как существование стертых форм заболевания, когда у больных встречается небольшое число характеризующих синдром аномалий, так и описание семей с несколькими поражениями и отдельными признаками заболевания у родителей [Falek A. et al., 1966]. В. Jervis, P. Stimson (1963) отмечают, что характерные для синдрома аномалии встречаются относительно часто среди неклассифицированных случаев умственной отсталости.

Лечение. Специфического лечения не существует. При необходимости проводится противосудорожная и седативная терапия. Применяют ноотропы, анаболические гормоны (неробол, ретаболил), витаминотерапию.

При медико-генетическом консультировании, несмотря на установленный диагноз, необходимо исследовать кариотип.

При отсутствии указаний на хромосомные аберрации в спорадических случаях пользуются данными эмпирического риска, который составляет от 2 до 5% для сибсов пораженного. В семейных случаях риск для сибсов высокий. Очевидно, здесь наиболее целесообразно исходить из гипотезы аутосомно-рецессивного наследования.

Синдром Рубинштейна—Тэйби

Синонимы: синдром широкого I пальца кисти и стопы с лицевыми аномалиями.

Впервые синдром описан в 1963 г. у 7 умственно отсталых детей.

Точных данных о частоте синдрома нет; ориентировочно она составляет 1 : 25 000—30 000 новорожденных.

J. Rubinstein (1969) через 6 лет после описания синдрома приводит данные уже о 114 больных, что говорит об определенной распространенности заболевания.



Рис. 7. Синдром Рубинштейна—Тэйби. Ребенок 2 лет.

Рис. 8. Синдром Рубинштейна—Тэйби. Ребенок 7 лет.

Рис. 9. Расширенная коцевая фаланга I пальца при синдроме Рубинштейна—Тэйби.

По нашим наблюдениям в контингенте больных синдромом «лицо эльфа» Корнелии де Ланге. Клиническая картина, задержкой роста, из которых кисти и стопы, сводистостью, антимонголоидным витем верхней челюсти (рис. 7, 8, иногда линия роста «платок»). У больных его расщелина.

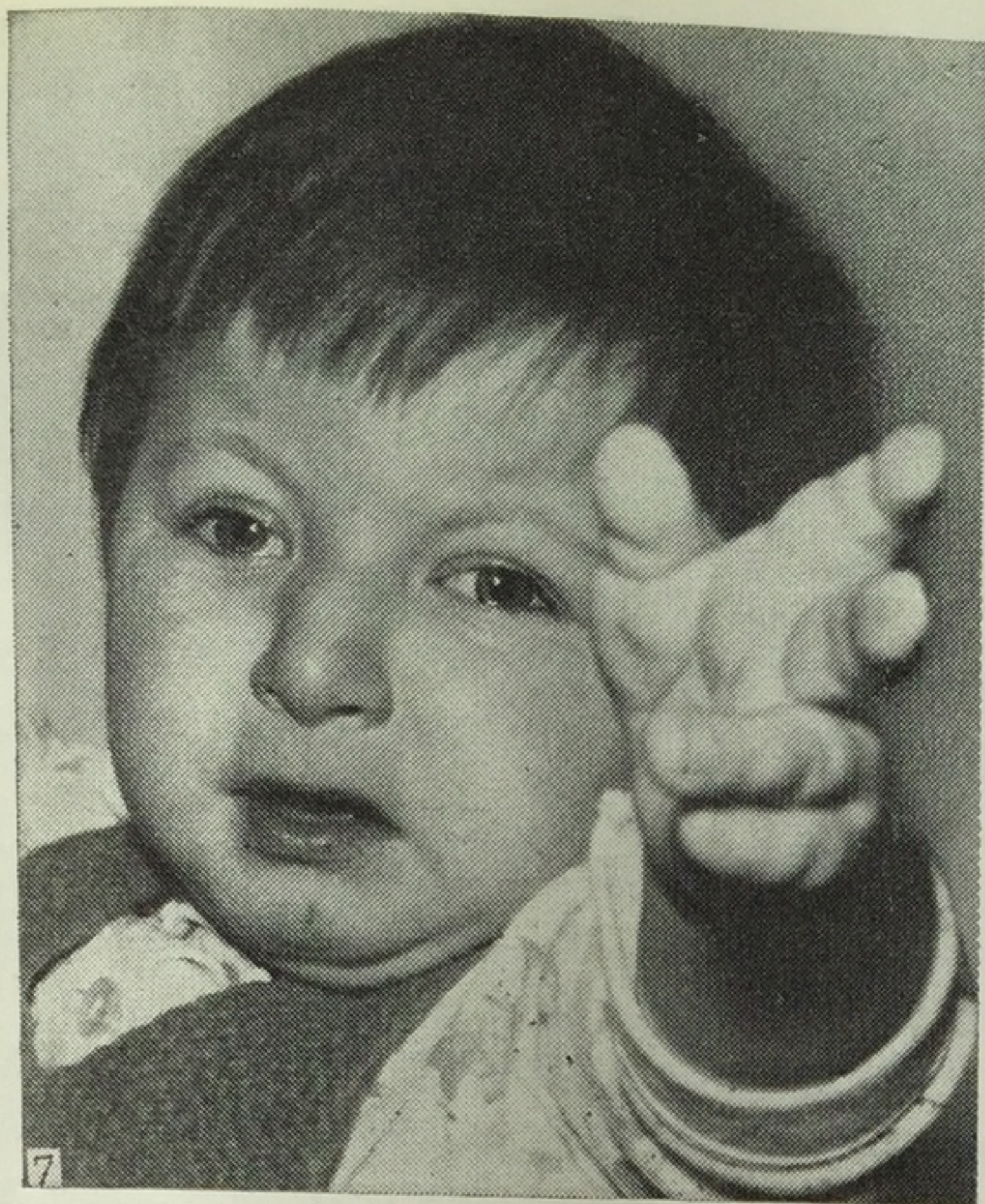
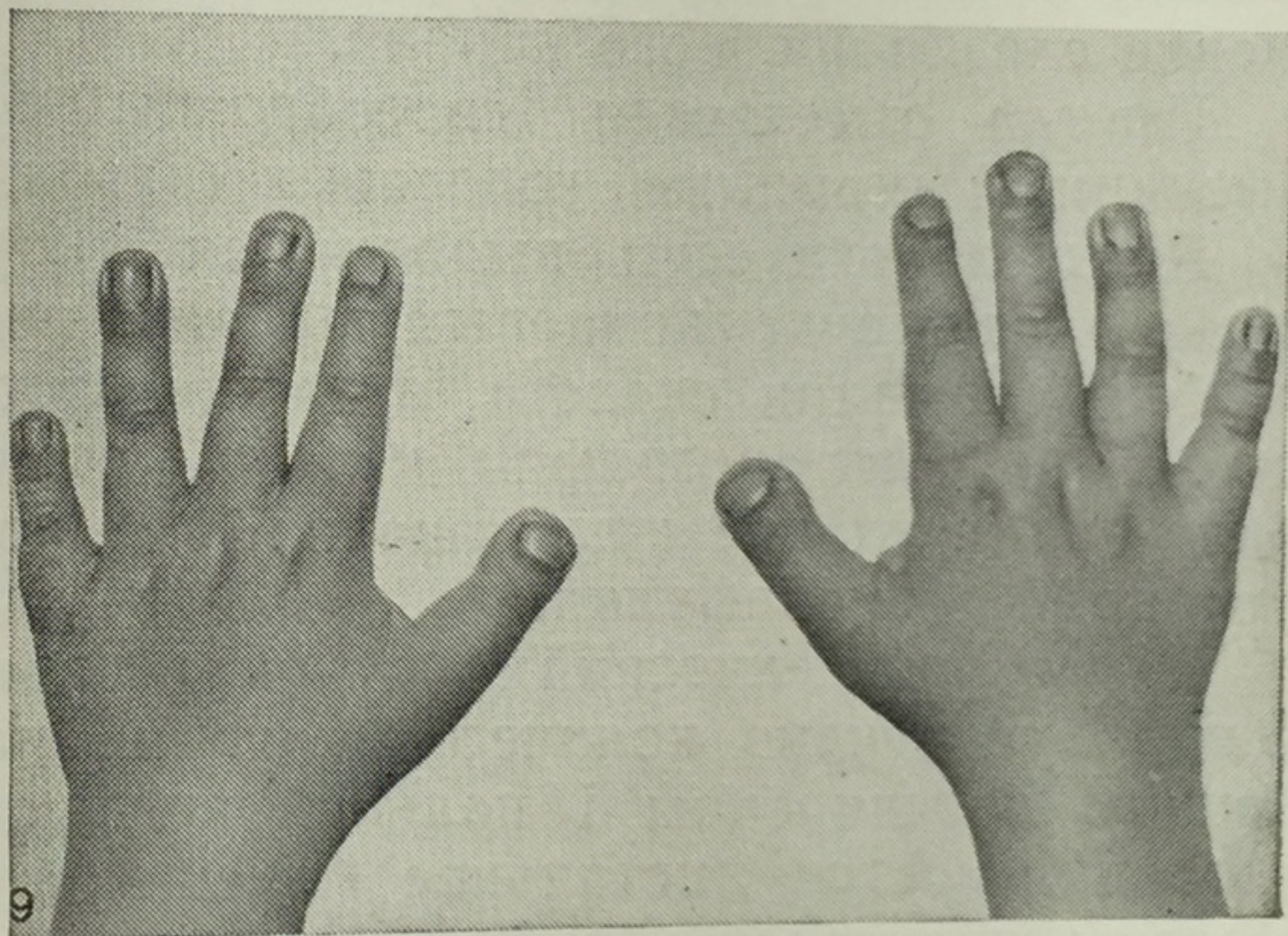


Рис. 7. Синдром Рубинштейна — Тэйби. Ребенок 2 лет.

Рис. 8. Синдром Рубинштейна — Тэйби. Ребенок 7 лет.

Рис. 9. Расширенная концевая фаланга I пальца при синдроме Рубинштейна — Тэйби.



По нашим наблюдениям, синдром довольно редок: в контингенте больных медико-генетической консультации его частота составила 0,15%. Он встретился в 7 раз реже, чем синдром «лицо эльфа», и почти в 2 раза реже, чем синдром Корнелии де Ланге.

Клиническая картина характеризуется умственной отсталостью, задержкой роста и специфическими особенностями лица и тела, из которых основные — короткий и широкий I палец кисти и стопы, своеобразное лицо с длинным загнутым носом, кисти и стопы, своеобразное лицо с длинным загнутым носом, антимонголоидным разрезом глаз, гипертелоризмом, недоразвитием верхней челюсти, брахимикроцефальной структурой черепа (рис. 7, 8, 9). Отмечается низкий рост волос на лбу, иногда линия роста волос спускается в центре углом («вдовий платок»). У больных, как правило, высокое небо, встречается его расщелина.

Кроме расширения, концевая фаланга I пальца нередко отклонена с искривлением в межфаланговом суставе. Иногда бывает расширение концевых фаланг и других пальцев.

Часто имеются синдактилия и полидактилия стоп, реже кистей, косолапость, врожденный вывих бедра, повышенная разгибаемость суставов.

Нередки изменения на коже: плоские капиллярные гемангиомы на лбу, спине, затылке, гипертрихоз, особенно на спине и конечностях, «кофейные» и депигментированные пятна.

Больные имеют склонность к катаральным состояниям дыхательных путей пневмониям, а также к гнойничковым заболеваниям кожи.

Задержка роста в основном постнатальная. Масса тела при рождении заметно не снижена (средняя масса тела наблюдавшихся нами 10 больных составила 3015 г).

Часто встречаются разнообразные врожденные пороки внутренних органов: сердца, мочеполовой системы, органов дыхания, диафрагмальная грыжа. Весьма характерна глазная патология: катаракты, колобомы, аномалии рефракции, глаукома, нистагм, атрофия зрительных нервов, косоглазие, заращение слезно-носового канала.

Иногда отмечается своеобразный «надтреснутый» крик, вызванный аномалией голосовых связок.

Рентгенологически выявляются укорочение трубчатых костей, расширение концевых фаланг, иногда различные более грубые аномалии скелета, а также отставание костного возраста. При рентгенографии черепа отмечают микроцефалию, иногда длительное незаращение большого родничка, симптомы открытой гидроцефалии.

Дерматоглифический рисунок всегда изменен, но неспецифичен: увеличено количество дуг на пальцах, множество гребешков на широком I пальце, повышена частота асимметрии узоров, имеется дистальное смещение осевого трирадиуса. Часто встречается четырехпальцевая сгибательная складка.

Умственная отсталость состоит в интеллектуальном недоразвитии различной степени, чаще она довольно глубокая, но описаны и случаи пограничного снижения интеллекта (IQ 70—80), и даже нормального интеллекта [Pratesi C. et al., 1972].

Однако чаще всего интеллектуальное недоразвитие соответствует олигофрении в степени имбецильности. Судорожный синдром нередок и встречается в 20—25% случаев [Rubinstein J., 1969]. Иногда больные склонны к агрессивным реакциям, аутоагрессивному поведению, частым аффективным вспышкам.

Среди наблюдавшихся нами 10 больных с данным синдромом только у 2 были резкие вспышки агрессии и аутоагрессии. Судорожный синдром мы наблюдали у одного ребенка и то лишь фебрильный.

Патологическая анатомия, этиология и патогенез. Из пороков развития мозга наиболее часто встречается агенезия мозо-

листого тела. Обнаруживают также обеднение слоев коры пирамидальными клетками и задержку миелинизации. У 25% больных находят различные пороки внутренних органов.

Этиология синдрома остается неясной. Оба пола поражаются с одинаковой частотой. Синдром относят к генетическим или вероятно генетическим заболеваниям на основании описаний конкордантных монозиготных близнецов и единичных случаев поражения сибсов.

Хромосомные нарушения, как правило, не выявляются, хотя и встречаются отдельные описания хромосомных aberrаций [Simson N. E., 1973, и др.].

Фенотипически синдром сходен с трисомией-13, особенно у новорожденных [Garcia F. P. et al., 1975], но все же имеет и ряд отличий (см. синдром Патау).

Средний возраст родителей не повышен. По данным литературы, он составляет для матерей 27,2, для отцов — 30,7 года [Лурье И. В., Черствой Е. Д., 1979]. По нашим данным, он был равен соответственно 25,5 и 27,9 года.

В ряде работ отмечается, что иногда члены семей пробандов с синдромом Рубинштейна—Тэйби имеют отдельные симптомы дисморфогенеза, относящиеся к данному поражению. Так, отмечены утолщение концевых фаланг, косолапость [Murken L., Pfeiffer R., 1968; Grävinghoff J., Tost H., 1970].

Среди наблюдавшихся нами 10 случаев синдрома в 2 семьях у родственников больного имелись признаки поражения глаза и конечностей.

В одном случае у пробанда было 2 сестры (близнецовая пара, обе умерли в родильном доме), у одной была шестипалость на руках и ногах, у другой — только на руках. В другой семье у пробанда имелась макулярная дегенерация сетчатки, выявленная также и у матери. У родственников были поражены конечности и орган зрения, т. е. те области которые страдают при синдроме Рубинштейна—Тэйби.

Подобные наблюдения позволяют высказаться в поддержку обусловленности заболевания сложным механизмом, возможно, экзогенно-генетическим. Такая гипотеза с попыткой определить сроки внутриутробного поражения при данном заболевании была выдвинута J. Grävinghoff и M. Tost в 1970 г. Они предполагают, что на генетически обусловленную слабость «организаторов» эмбрионального развития при определенных условиях влияют неспецифические экзогенные факторы.

По срокам поражение относится к 4—5-й недели беременности.

Специфического лечения не существует. Часто больные нуждаются в различных хирургических операциях. Проводится неспецифическая терапия, как и при других формах умственной отсталости.

При медико-генетическом консультировании необходимо цитогенетическое обследование всех больных независимо от точ-

ности диагностики синдрома, как и при синдроме Корнелии де Ланге.

В спорадических случаях риск для sibсов невысок — 1—2%. При признаках синдрома у близких родственников он, вероятно, существенно выше, но более четких данных для оценки генетического риска для sibсов в этих случаях не имеется.

Приводим краткое описание наблюдавшейся нами семьи, где у пробанда и матери была диагностирована макулярная дегенерация сетчатки.

Девочка 3 лет 10 мес, родилась от второй беременности, единственный ребенок в семье. Матери при рождении было 23 года, отцу — 27 лет. Оба здоровы. Первая беременность у матери закончилась рождением недоношенной мертвой девочки. Данные о вскрытии не имеются.

Беременность протекала с токсикозом, роды позже предполагаемого срока на 2 нед, со стимуляцией. Родилась в синей асфиксии, масса тела 3100 г, длина 51 см. К груди приложена на 2-е сутки, сосала хорошо, но часто срыгивала. В родильном доме диагностировано сращение голосовых связок, по поводу чего оперирована в возрасте 2 лет (рассечение связок).

С периода новорожденности и до настоящего времени у ребенка отмечаются частые респираторные заболевания. В развитии моторики резко не отставала: голову держит с 2 мес, сидит с 6 мес, ходит с 1 года 1 мес. Развитие речи со значительной задержкой: первые слова произнесла только в 1½ года, простые фразы из 2—3 слов — только в 3½ года. До 2 лет была вялой, далее двигательного расторможена. Отмечаются частые аффективные вспышки: кричит, бьется головой о стену, кусает себя и мать. По физическому развитию ребенок значительно отстает от возрастной нормы (рост 90 см, масса тела 13 кг). Голова микроцефальной структуры, окружность 46 см. Своеобразное лицо с длинным загнутым носом, уменьшенной верхней челюстью; эпикант, искривление носовой перегородки, деформированные низко посаженные уши, узкое высокое небо. Центральная часть лба несколько западает и в этой области имеется светлое сосудистое пятно. Голос хриплый, носовое дыхание затруднено. Ладони широкие, слева поперечная борозда; I пальцы с расширенной короткой концевой фалангой. Ногтевые фаланги II и III пальцев кисти несколько расширены. Повышена разгибаемость фаланг пальцев и запястья. Стопа также широкая, I палец с расширенной концевой фалангой. Общая мышечная гипотония обуславливает несколько своеобразную походку. Сухожильные рефлексы оживлены; клonusоиды стоп.

На рентгенограмме черепа выявляются легкие признаки внутренней водянки головного мозга. На рентгенограмме кистей и стоп по 2 ядра окостенения в области запястья (некоторая задержка), расширение и утолщение ногтевых фаланг I пальцев кистей и стоп.

Хроматограмма аминокислот крови и мочи без патологии. Кариотип 46, XX.

Девочка расторможена, двигательного беспокойна. Владеет навыками самообслуживания: сама ест, просится на горшок, одевается с помощью. Понимает инструкции, знает назначение некоторых предметов обихода, сформировано понятие «большой—маленький». Речь невнятная, односложная, построения фраз нет. Путает многих животных, нечетко различает цвета, не считает.

При офтальмологическом исследовании выявлена значительная патология: левый глаз слезится, при надавливании на область слезного мешка отделяемого нет. Правый глаз периодически, кратковременно, с небольшим углом отклоняется к носу. Радужки очень светлые. Макулярные рефлексы на сетчатках обоих глаз не дифференцируются. В центральной и парацентральной зонах, а также на периферии глазного дна — участки с группами мелкоочечных светлых дегенеративных очажков с пылевидным перераспределением пигмента (к периферии — только светлые).

Заключение офтальмолога: тапето-ретиальная (макулярная) дистрофия сетчатки.

Мать среднего роста, гармонично сложенная, интеллект не снижен. Отмечается несколько повышенная разгибаемость ногтевой фаланги I пальца кистей. Жалуется на плохое зрение в сумерках.

Осмотр офтальмологом: на сетчатке правого глаза у диска маленький светлый, четко очерченный единственный очажок. Макулярных рефлексов справа и слева нет. В этой области на обеих сетчатках светлая полосатчатость, идущая радиально (более нежная, чем «фигура звезды»). Заключение офтальмолога: макулярная дистрофия сетчатки.

Данное наблюдение представляет интерес из-за идентичного поражения глаз у девочки с типичной картиной синдрома Рубинштейна—Тэйби и ее матери.

Конечно, нельзя исключить, что тапето-ретиальная дистрофия наследуется в данной семье независимо от синдрома Рубинштейна—Тэйби, но наиболее вероятной нам кажется патогенетическая связь этих нарушений с основными, специфическими для данного синдрома симптомами эмбрионального поражения у пробанда. В этом случае у матери больной тапето-ретиальная дистрофия может рассматриваться как частичное проявление синдрома Рубинштейна—Тэйби.

Подобные случаи представляют несомненные трудности при **медико-генетическом консультировании** в отношении прогноза для sibсов. По нашему мнению, в данном случае нельзя дать благоприятный прогноз в отношении не только наследования тапето-ретиальной дистрофии, но и повторения тяжелого эмбрионального дисгенеза, характерного для синдрома Рубинштейна—Тэйби.

Синдром Ульриха—Нунан

Синонимы: синдром Нунан, синдром Бонневи—Ульриха, псевдосиндром Тернера.

Фенотипические признаки, характеризующие синдром, впервые были описаны О. Ullrich в 1930 г. у 8-летней девочки. Позднее, в 1949 г., обобщая описанные в литературе случаи, тот же автор отметил значительное преобладание лиц женского пола: соотношение мужчин и женщин составило 1:4. Одновременно и независимо сходный фенотип описал Н. А. Шерешевский и Н. Turner.

Другое эпонимное название синдром получил по имени генетика Bonnevì, который исследовал мутантную линию мышей с фенотипическими признаками, сходными с таковыми у описанных О. Ullrich больных.

После выяснения хромосомной этиологии поражения у части больных синдром стали именовать синдромом Тернера (или Шерешевского—Тернера) при кариотипе 45, X0, а для женщин с данным фенотипом и нормальным хромосомным набором, а также для пораженных мужчин было предложено название «синдром Бонневи—Ульриха».

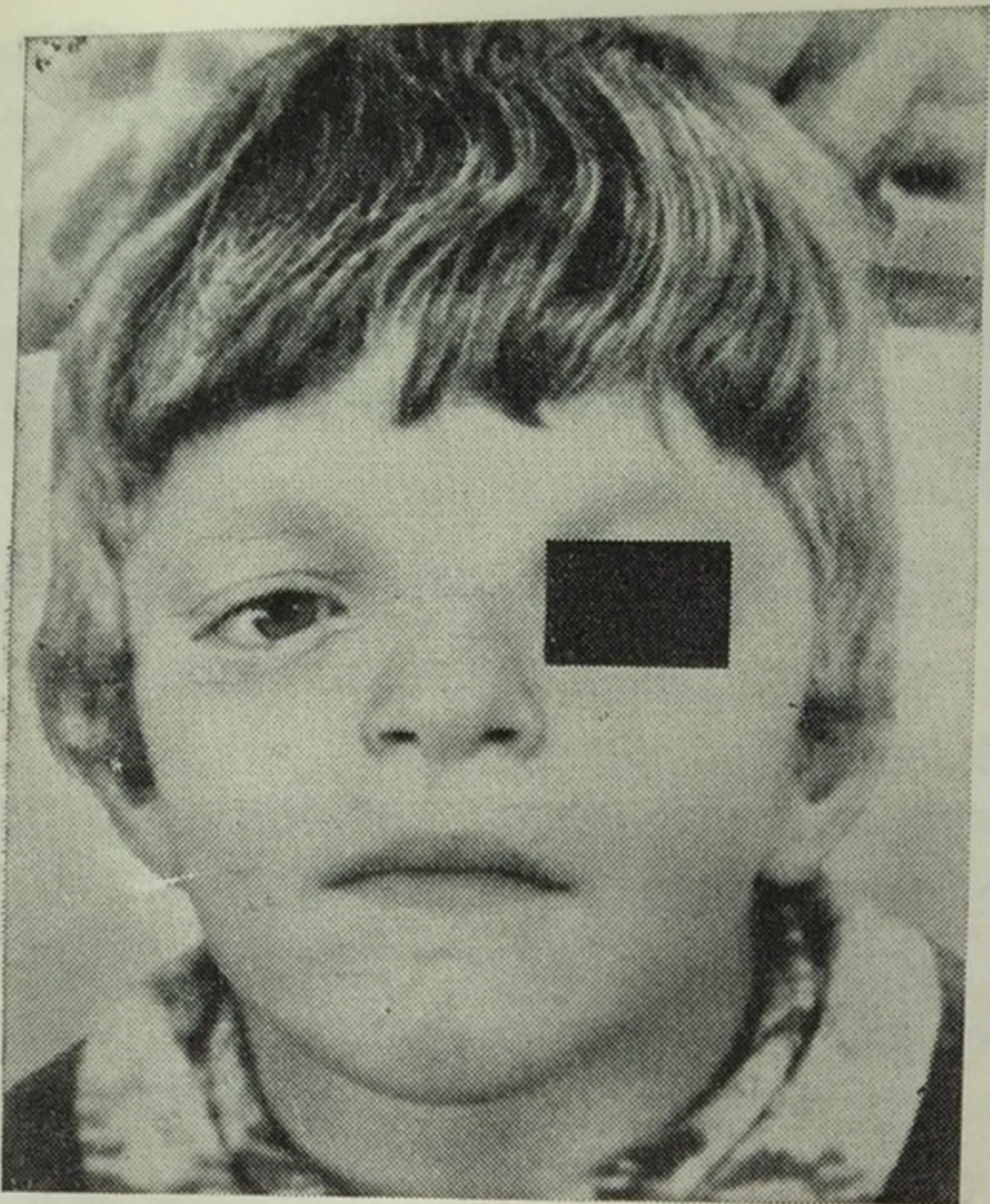


Рис. 10. Синдром Ульриха — Нунан.

В 1963 г. J. Noonan, D. Ehmke, изучая экстракардиальную патологию у детей с врожденными пороками сердца, выделили 9 больных (6 мальчиков и 3 девочки) со стенозом легочной артерии и другими аномалиями развития. Авторы предположили в данном случае новый, ранее не описанный клинический синдром. Позднее были опубликованы родословные с наследованием этого заболевания во втором и третьем поколениях, причем синдром передавался как женщинами, так и мужчинами детям обоего пола. Это показало аутосомно-доминантное наследование данного синдрома, т. е. тернеровского фенотипа без хромосомных аномалий.

В настоящее время название «синдром Тернера» (Шерешевского — Тернера) остается за фенотипом с аномальным кариотипом 45, X0, а название «синдром Ульриха — Нунан» — за аутосомно-доминантным заболеванием со сходным фенотипом.

Синдром относится к довольно частым заболеваниям из мономерно наследующихся дефектов: его частота составляет от 1:10 000 до 1:20 000 новорожденных. Среди умственно отсталых он встречается нередко, но частота его в этом контингенте точно не определена.

Клиническая картина соответствует синдрому Тернера: специфическое лицо с гипертелоризмом, антимонголоидным разрезом глаз, узкой верхней и уменьшенной нижней челюстями, низко расположенными ушными раковинами, часто с птозом (рис. 10). Имеется также шейная крыловидная складка или короткая широкая шея со спущенной вниз линией роста волос; рост больных уменьшен.

Часто встречаются врожденные пороки сердца (у 35% больных). Описаны пороки разного типа, но резко преобладает по частоте стеноз легочной артерии. Нередко аномалии глаз: косоглазие, глаукома, колобома зрительного нерва и т. п.

Наблюдаются изменения конечностей: Х-образные ноги (у 54% больных), клинодактилия; в раннем возрасте отмечается лимфедема кистей и стоп, исчезающая с возрастом. Характерна щитовидная грудь с гипопластичными широко расставленными сосками, у 20% больных аномалии скелета — кифоз, сколиоз, врожденный вывих бедра, воронкообразная грудь.

Нередко встречаются дистрофичные, укороченные, широкие, плоские ногти. На коже часто имеются пигментные пятна.

После ран
ные рубцы
овариальн
(у 72% опи
Встреча
путей.

Описан
цией порока
Умствен

лица как с
альным нед
Иногда сни
отсталости:
непораженн
точности ре
теллекта. Бо
дует подчер
коррелирует
шений.

Этиологи
рующий ау
лении значи
отец; это об
данном забо

Примечат
может быть
малей. Дет
метить неко
для синдром
для синдром
чия в дерма
чательная д
только на с

Лечение
нарушений и
синдроме Тер
При ме
тщательное
иметь слабо
явить носите

Микроцефали

Микроцефали
у больных с т
в группе оли
авторов относ
ность черепа н
ет от возрастн

После ранений и операций обычно образуются грубые келоидные рубцы. У женщин нередко (но не всегда) диагностируется овариальный дисгенез с бесплодием, у мужчин — крипторхизм (у 72% описанных больных мужского пола).

Встречаются врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей.

Описана гепатоспленомегалия, не связанная с декомпенсацией порока сердца.

Умственная отсталость имеется не у всех больных. Описаны лица как с высоким интеллектом, так и с глубоким интеллектуальным недоразвитием. Чаще умственная отсталость нерезкая. Иногда снижение интеллекта вообще не достигает умственной отсталости: больные имеют более низкий интеллект, чем их непораженные родственники. При интеллектуальной недостаточности речь обычно развита лучше, чем другие стороны интеллекта. Больные контактны, приветливы, словоохотливы. Следует подчеркнуть, что глубина интеллектуального снижения не коррелирует с тяжестью сопутствующих соматических нарушений.

Этиология и патогенез. Синдром передается как менделирующий аутосомно-доминантный признак. В восходящем поколении значительно чаще пораженной оказывается мать, чем отец; это объясняется более частым бесплодием мужчин при данном заболевании, чем женщин.

Примечательно, что весьма сходный тернеровский фенотип может быть обусловлен и генной мутацией, и хромосомной аномалией. Детальный клинический анализ позволяет все же подметить некоторые различия в фенотипах этих синдромов: так, для синдрома Нунан характерен стеноз легочной артерии, а для синдрома Тернера — коарктация аорты, также есть различия в дерматоглифике. Все же в спорадических случаях окончательная дифференцировка с синдромом Тернера возможна только на основании цитогенетического исследования.

Лечение включает хирургическую коррекцию имеющихся нарушений и гормональную терапию, аналогичную таковой при синдроме Тернера.

При **медико-генетическом консультировании** очень важно тщательное обследование родителей, так как синдром может иметь слабо выраженную симптоматику. Вследствие этого выявить носителей гена в семьях нередко весьма сложно.

Микроцефалия (истинная)

Микроцефалия как симптом — одна из самых частых аномалий у больных с тяжелой умственной отсталостью: ее удельный вес в группе олигофрений составляет от 3 до 10%. Большинство авторов относят к микроцефалии те случаи, в которых окружность черепа не менее чем на 3 стандартных отклонения отстает от возрастной нормы. Как наследственные, так и экзогенные

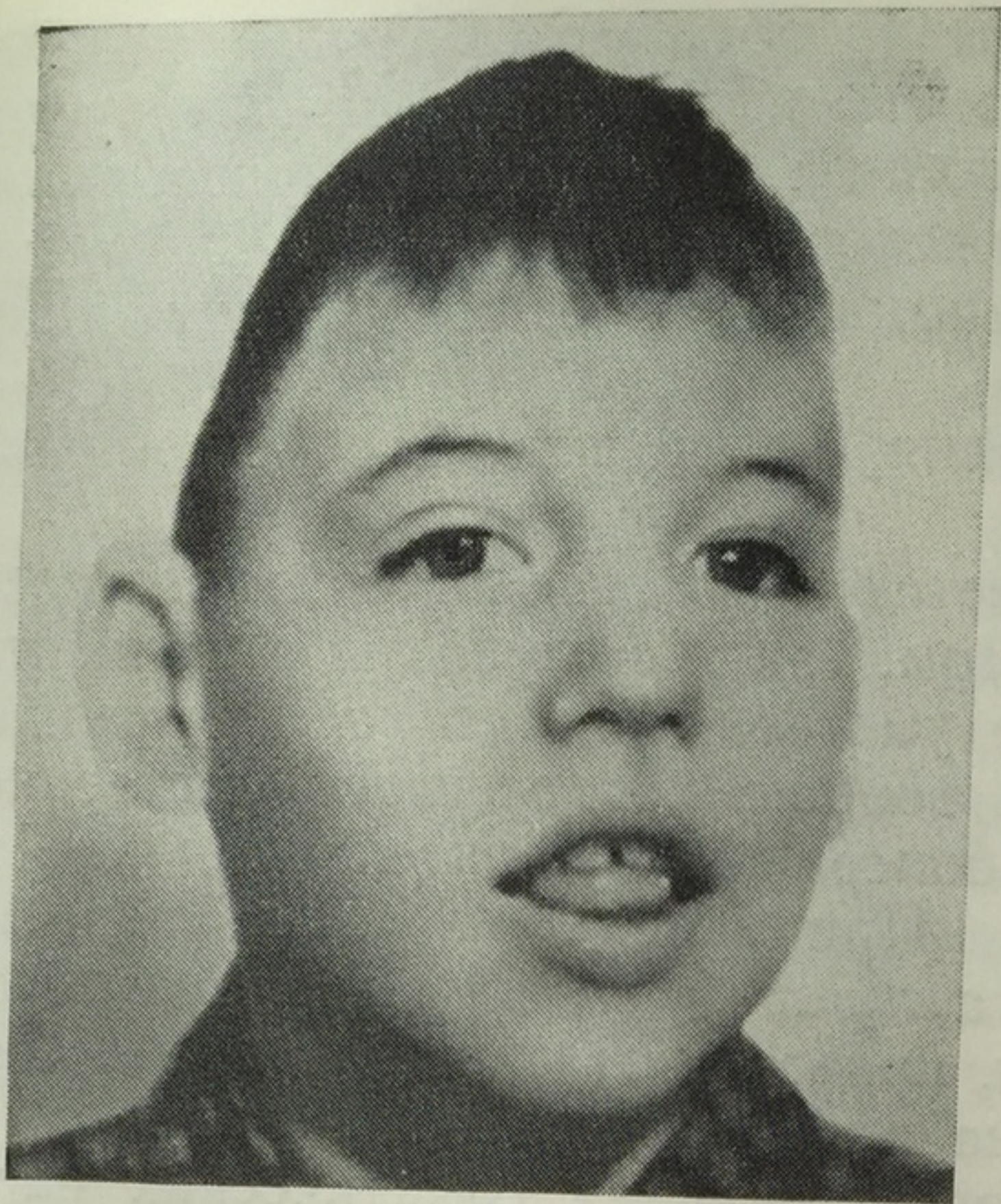


Рис. 11. Истинная микроцефалия.

причины, способные вызвать задержку роста мозга и вторично черепа, весьма разнообразны.

Многие исследователи делят микроцефалию на «первичную», т. е. остановку роста мозга (и вслед за ним черепа) без указаний на дегенеративный процесс или повреждение, и «вторичную», возникшую вследствие указанных нарушений. Однако это деление часто бывает весьма затруднительным.

Микроцефалия отмечается при таких нозологически различных заболеваниях, как болезнь Дауна, фенилкетонурия, болезнь Тея — Сакса, при большинстве ано-

малий аутосом, после перенесенного энцефалита, при воздействии многих тератогенных факторов вирусной природы (краснуха, цитомегалия), при эмбриопатиях вследствие других причин (облучение, кислородное голодание, отравление окисью углерода и т. д.).

Наряду с этим существует так называемая истинная микроцефалия. Это наследственная аномалия.

Популяционная частота всех форм микроцефалии варьирует от 1:2000 до 1:10 000. Различия объясняются неодинаковыми критериями включения в эту группу поражений с микроцефалией.

Частота истинной микроцефалии невысока: в среднем 1:25 000—1:50 000. Однако описано много изолятов, где частота наследственной микроцефалии резко повышена — до 1:1000 [Klöpper H. W., 1964].

Клиническая картина. Истинная микроцефалия в большинстве случаев не сопровождается неврологическими симптомами и пороками развития других органов. Ее характеризует симметричное уменьшение мозгового черепа при нормальном или незначительно уменьшенном лице; лоб уплощен (рис. 11). Как правило, отмечаются увеличенные ушные раковины, удлиненный нос, косоглазие. Другой соматоневрологической симптоматики обычно нет. Однако описано много различных семей со своеобразными формами микроцефалии, сочетающейся с различными дополнительными симптомами (поражением глаз, почек, своеобразное строение лица, конечностей и т. д.). Эти формы представляют собой самостоятельные наследственные синдромы.

умственной
ли. Наряду
встречается
собны к подр
тельной сохра
Этиология.

бой чрезвычай
рядом редк
генные комп
В этих семьях
уменьшенной
ны формы и с
нием микроцеф
В литерату

готного носите
нием интелект
1975, и др.]

Согласно п
всех случаев у
гетерозиготным
Однако эти да
тов, которые д
различную част
тельную ценност

Лечение. Сп

рующая терап
судорожный син
судорожная и с
учаться во вспо

Медико-генет

больного с мик
связанные со с
генно обусловле
Надо подчеркн
тики не являет

признаком.

В литературе

спастическим

[Koch G., 1968],

характерной для

Однако доля

параличами все

цефалией.

Не могут счи
ренцировки насле
размеры головы
сопровождаются
ственные формы
его роста только в

Умственная отсталость — постоянный симптом микроцефалии. Наряду с тяжелыми формами слабоумия не так уж редко встречается олигофрения в степени дебильности. Больные сподобны к подражанию, двигательны расторможены при относительной сохранности эмоциональных реакций.

Этиология. Наследственная микроцефалия представляет собой чрезвычайно гетерогенную группу заболеваний. Наряду с рядом редких аутосомно-рецессивных генов существуют полигенные комплексы, вызывающие семейную микроцефалию. В этих семьях повышено число лиц с умственной отсталостью, уменьшенной окружностью черепа, отставанием в росте. Описаны формы и со сцепленным с полом рецессивным наследованием микроцефалии [Warkany Y., 1971, и др.].

В литературе обсуждается вопрос о проявлении гетерозиготного носительства генов рецессивной микроцефалии снижением интеллекта [Klöpfer H. W., 1964; Quazi Q. H., Reed T. E., 1975, и др.].

Согласно предположению указанных авторов, около 10% всех случаев умственной отсталости в популяции обусловлено гетерозиготным носительством одного из генов микроцефалии. Однако эти данные получены на основании косвенных расчетов, которые для гетерогенного заболевания, имеющего столь различную частоту в разных популяциях, имеют лишь относительную ценность.

Лечение. Специфического лечения не существует. Стимулирующая терапия не показана, так как часто она провоцирует судорожный синдром. При необходимости проводится противосудорожная и седативная терапия. Иногда больные могут обучаться во вспомогательной школе.

Медико-генетическое консультирование семьи, имеющей больного с микроцефалией, представляет большие трудности, связанные со сложной дифференциальной диагностикой экзогенно обусловленных и наследственных форм заболевания. Надо подчеркнуть, что отсутствие неврологической симптоматики не является опорным дифференциально-диагностическим признаком.

В литературе описаны семейные случаи микроцефалии со спастическим тетрапарезом, парапарезом, хореоатетозом [Koch G., 1968], т. е. с клинической картиной, обычно весьма характерной для экзогенно обусловленных заболеваний.

Однако доля наследственных микроцефалий с парезами и параличами все же невелика в общей массе больных с микроцефалией.

Не могут считаться также абсолютным критерием дифференцировки наследственных и экзогенных форм микроцефалии размеры головы при рождении. Экзогенные поражения иногда сопровождаются пренатальным уменьшением черепа, а наследственные формы микроцефалии могут проявиться отставанием его роста только в постнатальном периоде.

В спорадических случаях при уменьшенной голове неспецифической для истинной микроцефалии формы риск для сибсов невелик — 2% [Стивенсон А., Дэвисон Б., 1972]. При равномерном уменьшении черепа характерной формы прогноз для сибсов нужно определять с осторожностью с учетом полученного и рецессивного наследования подобных форм.

При истинной рецессивной микроцефалии следует проводить пренатальную диагностику с определением размеров головы плода при помощи ультразвука.

Мандибуло-фациальный дизостоз

Синонимы: синдром Франческетти — Клейна, синдром Тричер — Коллинза.

Синдром описан впервые в 1847 г., но лишь спустя столетие изучен более детально. Частота синдрома неизвестна, в литературе имеются описания более 200 случаев. Среди умственно отсталых синдром встречается редко. Мы наблюдали всего 3 больных с данным заболеванием.

Клиническая картина. Лицо больных очень характерно: основной его деформации является резкая гипоплазия скуловых отростков височной кости.

Разрез глаз антимонголоидный, часто имеется колобома нижнего века. Нос загнут, верхняя и нижняя челюсти недоразвиты. Носовые ходы сужены. Отмечается грубая деформация ушной раковины с недоразвитием наружного уха и сужением или атрезией слухового прохода, что сопровождается глухотой проводящего типа (рис. 12, 13).

Часто встречаются различные поражения глаз: микрофтальмия, катаракта, недоразвитие или полное отсутствие отдельных глазных мышц, ресниц, аплазия медиальной части века. Рот обычно большой, зубы растут неправильно. Иногда отмечается расщелина неба. Нередки врожденные пороки сердца. В некоторых случаях развиваются умеренно выраженная анемия и гранулоцитопения, а иногда и гемолитическая желтуха, очевидно, вследствие определенной слабости костного мозга при неполноценном строении костей.

Клиническая картина очень вариабельна — от нерезко выраженных черт лица без какой-либо иной патологии до тяжелого поражения с глухотой и глубоким интеллектуальным дефектом.

Умственная отсталость отмечается далеко не во всех случаях и имеет различную выраженность. Иногда ее ошибочно диагностируют из-за глухоты ребенка. Какими-либо особенностями интеллектуальное недоразвитие при этом заболевании не отличается.

Этиология и патогенез. Синдром вызывается аутосомно-доминантным геном с различной пенетрантностью и экспрессивностью. Тяжесть заболевания резко колеблется внутри семьи.

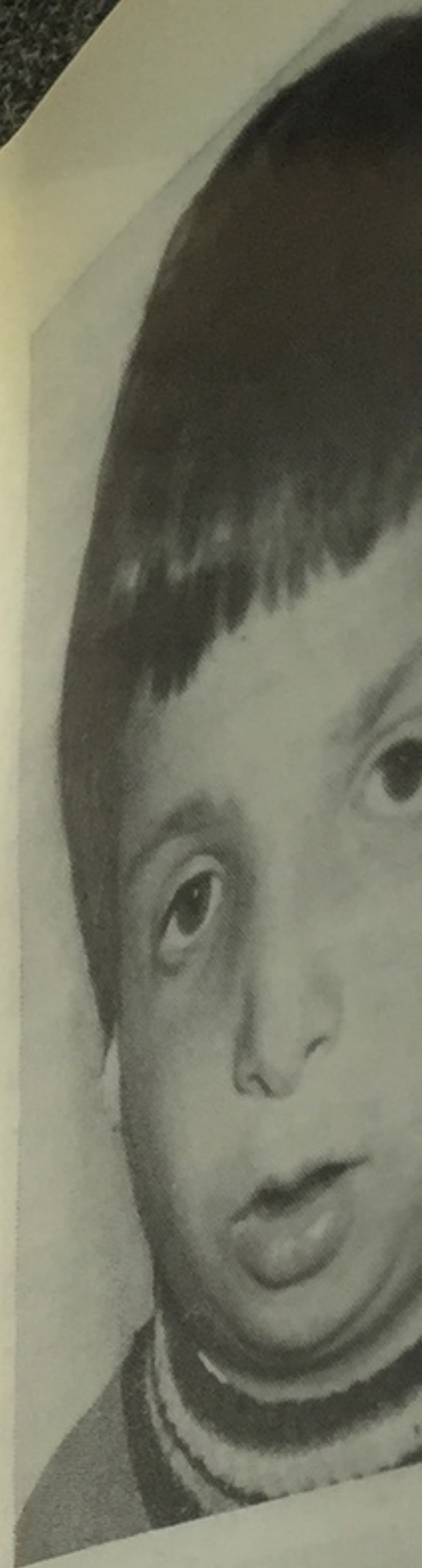


Рис. 12. Синдром Франческетти — Клейна, 10 лет.

Оба пола поражаются поровну.

Предполагаемый механизм развития — нарушение васкуляризации (из которой формируются мышцы и кожа) с 4—5-й неделей внутриутробной жизни.

Лечение. Проводят оперативное восстановление проводящего, а впоследствии и слухового аппарата.

При медико-генетическом консультировании правильная диагностика является решающим фактором в выявлении пораженных.

Акроцефалосиндактилия

М. Apert впервые описал это заболевание в сочетании с синдактилией (сращиванием пальцев).

Популяционная частота встречается с частотой 1:100000. Клиническая картина характеризуется наличием характерных изменений в области лица, шеи, конечностей.

Клиническая картина характеризуется наличием характерных изменений в области лица, шеи, конечностей.



Рис. 12. Синдром Франческетти. Ребенок 10 лет.



Рис. 13. Профиль лица ребенка с синдромом Франческетти.

Оба пола поражаются с одинаковой частотой и в равной степени.

Предполагаемый механизм действия мутантного гена — нарушение васкуляризации области первой висцеральной дуги (из которой формируется значительная часть лицевого скелета с мышцами и кожей) из-за аномалии развития *a. stapedia* (4—5-я неделя внутриутробной жизни).

Лечение. Проводится хирургическая пластика лица. Важно оперативное восстановление слуховой проводимости в первые месяцы жизни, что предупреждает вторичную глухоту уже не проводящего, а воспринимающего типа.

При медико-генетическом консультировании необходима правильная диагностика стертых признаков поражения, иногда появляющихся лишь в своеобразии черт лица.

Акроцефалосиндактилия

М. Apert впервые в начале XX века обратил внимание на преждевременное сращение коронарного шва (акроцефалию) в сочетании с синдактилией и назвал такой синдром акроцефалосиндактилией. К настоящему времени различают несколько вариантов синдрома, по-видимому, являющихся самостоятельными клиническими формами.

Популяционная частота невелика: суммарно все формы встречаются с частотой 1 : 100 000.

Клиническая картина. Череп удлинен в вертикальном, укорочен в переднезаднем направлениях и расширен, с плоским затылком, образующим одну линию с шеей. Лоб выпуклый.

орбиты сужены, вследствие чего возникает экзофтальм, иногда очень резкий; антимонголоидный разрез глаз. Такая деформация черепа обусловлена краниостенозом, главным образом коронарного шва, который четко выделяется рентгенологически.

Отмечается резкое недоразвитие верхней челюсти с узким высоким небом, неправильным ростом зубов, прогнатизмом.

Другой характерный симптом — синдактилия пальцев кистей и стоп от резко выраженной (рука напоминает ложку) до частичной.

Встречаются также другие аномалии кистей: анкилозы крупных суставов, синостозы кистей предплечья и позвонков, расщелина неба. Описаны различные аномалии внутренних органов — пороки сердца, почек и др.

Клинический полиморфизм заболевания в значительной степени объясняется его несомненной генетической гетерогенностью.

Мак Кьюзик выделяет 7 вариантов акроцефалосиндактилии. Наиболее известный и распространенный вариант Апера описан в двух клинических формах — типичной и атипичной. При первой сращенные пальцы кисти имеют один общий ноготь, при второй ноготь отсутствует.

Описана форма с брахидактилией и незначительной синдактилией мягких тканей пальцев (тип IV, синдром Ваарденбурга).

Описаны больные с короткими, широкими I пальцами стопы и кисти (тип V, синдром Пфейффера).

Дефекты черепа и конечностей очень варьируют и в пределах одной генетической формы, что показано при анализе семейных случаев [Josef V. Frantisek L., 1982].

Умственная отсталость отмечена при генетических формах, но в небольшой части случаев, хотя встречается в этой группе заболеваний значительно чаще, чем в популяции. Ее глубина может быть различной, обычно это неосложненная олигофрения.

Этиология и патогенез. Группа этих наследственных заболеваний обусловлена мутациями различных генов, контролирующих стадии развития черепа и кисти в эмбриональном периоде.

Дефект, очевидно, заключается в нарушении дифференцировки центров окостенения в мезенхиме, которая в норме происходит между 4-й и 8-й неделями эмбриональной жизни. Более тяжелое поражение вызывается генами, действующими на более ранней эмбриональной стадии. Самое легкое поражение (тип V, синдром Пфейффера) обусловлено действием гена тогда, когда все пальцы кисти уже разделены. В этих более легких случаях чаще, чем при других вариантах, дефект бывает унаследованным, а не спорадическим. У большинства больных акроцефалосиндактилия обусловлена вновь возникшей доминантной мутацией.

Лечение. Вопрос об индивидуальном, в компрессионных яв. При медико-ген. ренциальная диаг. шимся вариантом Карпентера) и об. го заболевания. описана диагностика недели беременности

Синдром Карпентера

Синоним: акроцефалосиндактилия

G. Carpenter в 1921 г. описал семейный синдром с сращением пальцев кисти и стопы

В обзоре литературы еще о 12 таких больных.

Синдром редкий, встречается реже, чем описанные выше.

Клиническая картина. Характерны сращенные пальцы кисти и стопы, гипертрофия нижней челюсти, переносное смещение нижней челюсти в проксимальном направлении.

Пальцы кисти и стопы имеют сращенные фаланги, укорочение фаланг (дополнительно).

Существенные изменения в окостенении черепа, укорочение фаланг на пальцах стопы.

Умственная отсталость. У большинства больных наблюдается умственная отсталость.

Этиология и патогенез. Синдром обусловлен мутацией гена, контролирующего развитие фаланг пальцев кисти и стопы.

Синдром редкий, встречается реже, чем описанные выше.

Синоним: акроцефалосиндактилия

G. Carpenter в 1921 г. описал семейный синдром с сращением пальцев кисти и стопы

В обзоре литературы еще о 12 таких больных.

Синдром редкий, встречается реже, чем описанные выше.

Клиническая картина. Характерны сращенные пальцы кисти и стопы, гипертрофия нижней челюсти, переносное смещение нижней челюсти в проксимальном направлении.

Пальцы кисти и стопы имеют сращенные фаланги, укорочение фаланг (дополнительно).

Существенные изменения в окостенении черепа, укорочение фаланг на пальцах стопы.

Умственная отсталость. У большинства больных наблюдается умственная отсталость.

Этиология и патогенез. Синдром обусловлен мутацией гена, контролирующего развитие фаланг пальцев кисти и стопы.

Лечение. Проводится хирургическая коррекция синдактилии. Вопрос об оперативном лечении краниостеноза решается индивидуально, в зависимости от тяжести вызываемых им компрессионных явлений. Показана дегидратация, так как краниостеноз вызывает гипертензию.

При **медико-генетическом консультировании** важны дифференциальная диагностика с аутосомно-рецессивно наследующимся вариантом — акроцефалополисиндактилией (синдром Карпентера) и обследование родителей для выявления стертого заболевания. При определении прогноза для потомства описана диагностика методом визуальной фетоскопии на 20-й недели беременности.

Синдром Карпентера

Синоним: акроцефалополисиндактилия.

G. Carpenter в 1909 г. описал 2 сестер и брата с акроцефалией, специфическим лицом и множественными аномалиями пальцев кисти и стопы.

В обзоре литературы S. Temtamy (1966) обобщил данные еще о 12 таких больных, из которых 10 случаев были семейными.

Синдром редкий. Очевидно, он встречается значительно реже, чем описанные выше акроцефалосиндактилии.

Клиническая картина. Очень характерна акроцефалия — вытянутый вверх череп, часто несимметричный из-за неравномерного сращения швов. Лицо больных своеобразно: плоское переносье, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, латеральное смещение внутреннего угла глаза, эпикант, гипоплазия нижней челюсти. При этом синдроме наблюдается ожирение с преимущественным отложением жира на лице, туловище и в проксимальных отделах конечностей. Среди пороков конечностей имеются синдактилия III и IV пальцев кисти, синдактилия пальцев стопы (но никогда не бывает общего ногтя), укорочение фаланг пальцев и полидактилия преаксиального типа (дополнительные пальцы только с латеральной стороны).

Существенную помощь в диагностике оказывает рентгеновское обследование, которое выявляет асимметрию сращения швов черепа, укорочение вторых пальцевых фаланг, два центра окостенения в проксимальной фаланге I пальца, две фаланги на пальцах стопы.

Умственная отсталость. У всех описанных больных имелаась значительная непрогредиентная умственная отсталость.

Этиология и патогенез. Синдром, вероятно, вызывается редким аутосомно-рецессивным геном. Сходство клинической картины, с одной стороны, с синдромом Апера (acroцефалия, синдактилия), с другой — синдромом Лоуренса — Муна — Бардаклия (ожирение, полидактилия) дает основание предположить, что синдром вызывается одним из генов сходного



Рис. 14. Синдром Гидеона.

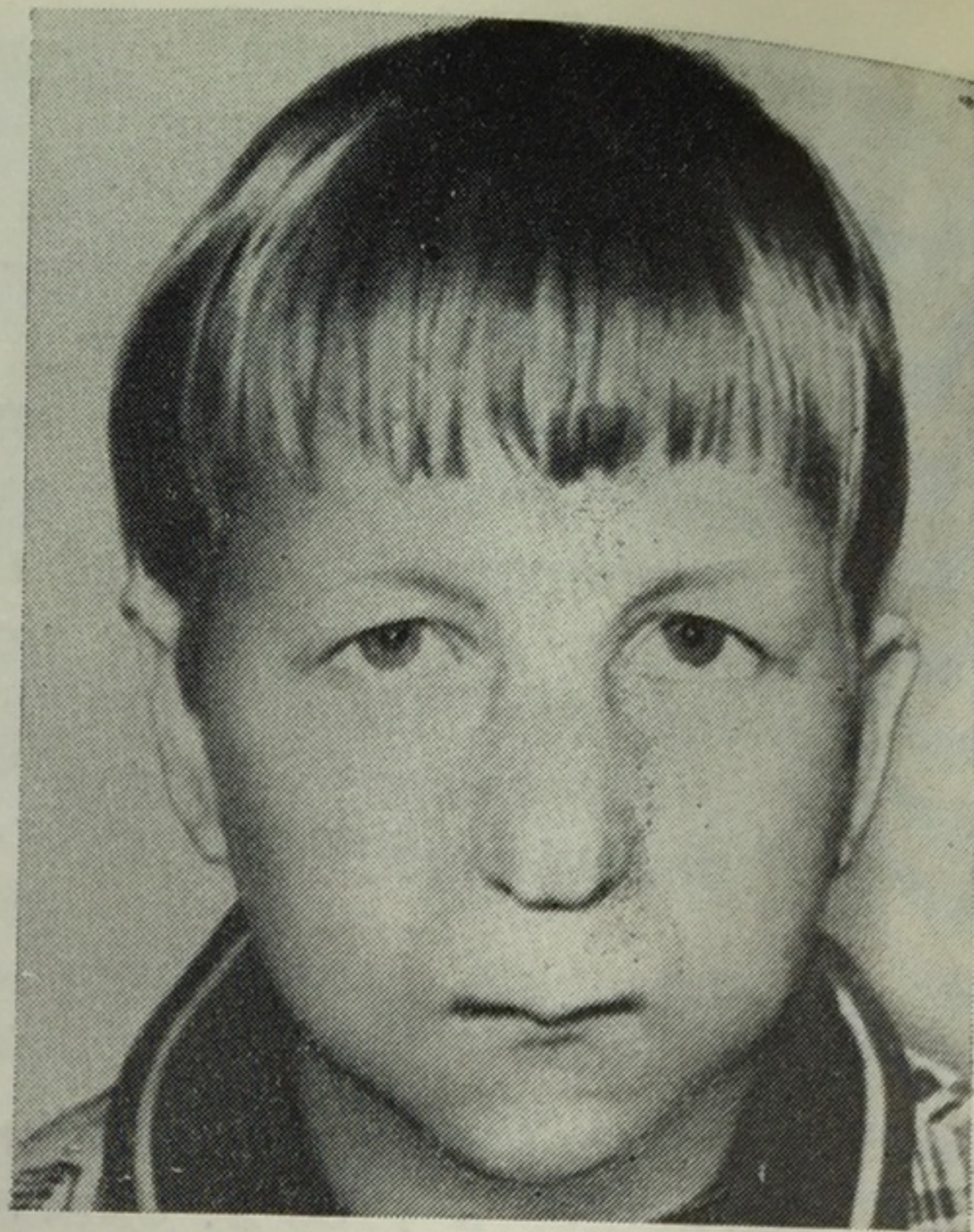


Рис. 15. Синдром Гидеона (те же особенности строения лица).

действия. Однако данная мутация проявляет себя в более поздний период, чем гены всех форм акроцефалосиндактилии, но раньше, чем ген, вызывающий синдром Лоуренса — Муна — Барде — Бидля. Таким образом, действие гена синдрома Карпентера приходится приблизительно на 5—6-ю неделю эмбриональной жизни. Патогенез умственной отсталости остается неясным.

Лечение. Проводится хирургическая коррекция поли- и синдактилии. В связи со склонностью к ожирению назначается диета низкой энергетической ценности.

При **медико-генетическом консультировании** следует исходить из гипотезы аутосомно-рецессивного наследования.

Трихо-рино-фалангеальный синдром, тип I

Синоним: синдром Гидеона.

Впервые синдром описал А. Gideon в 1966 г. Частота синдрома неизвестна, но он описан в разных странах и, по-видимому, не является очень редким.

Клиническая картина. Основная симптоматика отражена в названии заболевания: поражены нос, пальцы и волосы. Лицо больных очень характерно: длинный грушевидный нос, удлиненный фильтр (расстояние от носа до верхней губы), широкие редкие брови, маленький рот с тонкими губами. Волосы на голове растут плохо, очень тонкие, редкие (рис. 14, 15). Кроме своеобразных носа и волос, есть третий основной симптом — деформация фаланг. Этот симптом появляется только с возрастом, чаще во втором десятилетии жизни, но может развиваться

и раньше. Кисти становятся
голые суставы утолщаются
Встречаются и другие
чение метакарпальных
ловки бедра, характерны
блеск ногтей. Больные
На рентгенограмме
ланг и пястных костей
временный синостоз роста
Неврологических изме
Умственная отсталос
далеко не всегда, но вст
[Gideon A. et al., 1973].
Мы наблюдали 3 бо
генте умственно отстал
отсталость соответств
холопатологическим особе
бостью, медлительности
из 3 имелось выраженно
дефект заметно не нара

Этиология и патоген
тотой. Заболевание вы
с высокой пенетрантнос

Мутантный ген нач
утробном периоде или
тели замечают своеобр
рано, на первом году
ние роста волос [Witko
поражение сопровожде
стозам. М. В. Волков
ние к так называемым
этим сложный генез п
лагать, что в патоген
тельной ткани, так к
аппарат, хрящевая тк

Лечение. Специфи
При **медико-генет**
мотор родственников
графией кистей рук,
значительно варьиров
Большинство случ
часть вызывается све

Трихо-рино-фалангеа
Синоним: синдром
Синдром сначала
ного синдрома, опис

и раньше. Кисти становятся широкими, короткими, межфаланговые суставы утолщаются, пальцы отклоняются в латеральную сторону.

Встречаются и другие аномалии. Часто отмечаются укорочение метакарпальных костей, сколиоз, лордоз, изменение головки бедра, характерные для болезни Пертеса, перламутровый блеск ногтей. Больные обычно несколько отстают в росте.

На рентгенограмме выявляются неравномерная длина фаланг и пястных костей, треугольная форма эпифизов, преждевременный синостоз ростковых зон.

Неврологических изменений, как правило, нет.

Умственная отсталость при данном синдроме отмечается далеко не всегда, но встречается все же с повышенной частотой [Gideon A. et al., 1973].

Мы наблюдали 3 больных с данным поражением в контингенте умственно отсталых детей. У всех этих детей умственная отсталость соответствовала дебильности и была сходной по психопатологическим особенностям: дети отличались вялостью, робостью, медлительностью, моторной неловкостью. У 2 детей из 3 имелось выраженное недоразвитие речи. Интеллектуальный дефект заметно не нарастал.

Этиология и патогенез. Поражаются оба пола с равной частотой. Заболевание вызывается аутосомно-доминантным геном с высокой пенетрантностью.

Мутантный ген начинает свое действие, очевидно, во внутриутробном периоде или в первые месяцы жизни, так как родители замечают своеобразно «некрасивое» лицо у ребенка очень рано, на первом году жизни. Тогда же выявляется и нарушение роста волос [Witkowski R., Procor O., 1976]. В дальнейшем поражение сопровождается нарушениями, свойственными дизостозам. М. В. Волков и соавт. (1982) относят данное заболевание к так называемым дисплазиям — дизостозам, подчеркивая этим сложный генез патологических симптомов. Можно предполагать, что в патогенез поражения включен дефект соединительной ткани, так как вовлечены костная система, связочный аппарат, хрящевая ткань.

Лечение. Специфического лечения нет.

При **медико-генетическом консультировании** необходим осмотр родственников больного, в некоторых случаях с рентгенографией кистей рук, так как выраженность симптомов может значительно варьировать.

Большинство случаев являются унаследованными, меньшая часть вызывается свежими мутациями.

Трихо-рино-фалангеальный синдром, тип II

Синоним: синдром Лангера — Гидеона.

Синдром сначала считали вариантом трихо-рино-фалангеального синдрома, описанного Гидеоном, но встречающимся спо-

радикально. Он не всегда дифференцируется в литературе с синдромом Гидеона, но в последнее время показана его клиническая и этиологическая самостоятельность.

Данных о частоте синдрома нет. Мы диагностировали 4 случая данного заболевания среди приблизительно 7000 детей с умственной отсталостью, прошедших через медико-генетическое отделение.

Клиническая картина отличается от трихо-рино-фалангеального синдрома типа I, хотя затрагивает те же структуры.

Лицо больных несколько иное, чем при типе I. Нос длинный, но широкий, со своеобразным вырезом ноздрей. Рот большой, с тонкой верхней губой; иногда разрез рта заходит за красную кайму губ (макростомия); фильтр длинный, выступающий; подбородок мал, уходит назад. Брови широкие, редкие. Разрез глаз своеобразный, с приподнятым наружным углом. Небо арковидное, высокое, рост зубов неправильный, иногда отмечается дефект эмали. Волосы на голове редкие, есть участки облысения. Уши большие, оттопырены и деформированы. Череп, как правило, микроцефальной формы с уходящим назад лбом (рис. 16—19).

Изменено также строение тела: грудная клетка сужена с боков, несколько бочкообразной формы, отмечаются сколиоз, кифоз, оттопыренные лопатки. Кисти рук иногда деформированы уже с рождения, чаще они деформируются в дальнейшем; пальцы стоп нередко сильно различаются по длине. Голени своеобразные — полные, несколько пастозные и слегка искривлены, таз высокий и расширенный. Нередко нарушено формирование половых органов: крипторхизм, недоразвитие больших половых губ.

Среди других проявлений заболевания различные аномалии глаз: микрофтальмия, страбизм, колобома радужки, птоз. Склеры синеватые, тон радужки своеобразный, чуть мутноватый — «томный взгляд».

В раннем возрасте дети чаще болеют (катары верхних дыхательных путей, пневмонии, отиты, расстройства пищеварения). Имеются также нарушения питания вплоть до дистрофии.

После 3 лет жизни начинают развиваться экзостозы, обычно на плечевых и большеберцовых костях и на лопатках (рис. 20). Экзостозы достигают иногда больших размеров (с яблоко), на ощупь безболезненны. Кроме того, иногда наблюдается асимметричный рост костей.

Неврологически встречаются парезы черепных нервов (мы наблюдали парез п. abducens у 2 из 4 больных, причем у одного ребенка только слева). Сухожильные рефлексy несколько повышены.

Умственная отсталость для этого синдрома весьма характерна, от пограничного с нормой интеллекта до выраженной имбецильности. Отмечаются те же психопатологические особенности, что и в случаях психического недоразвития при ти-

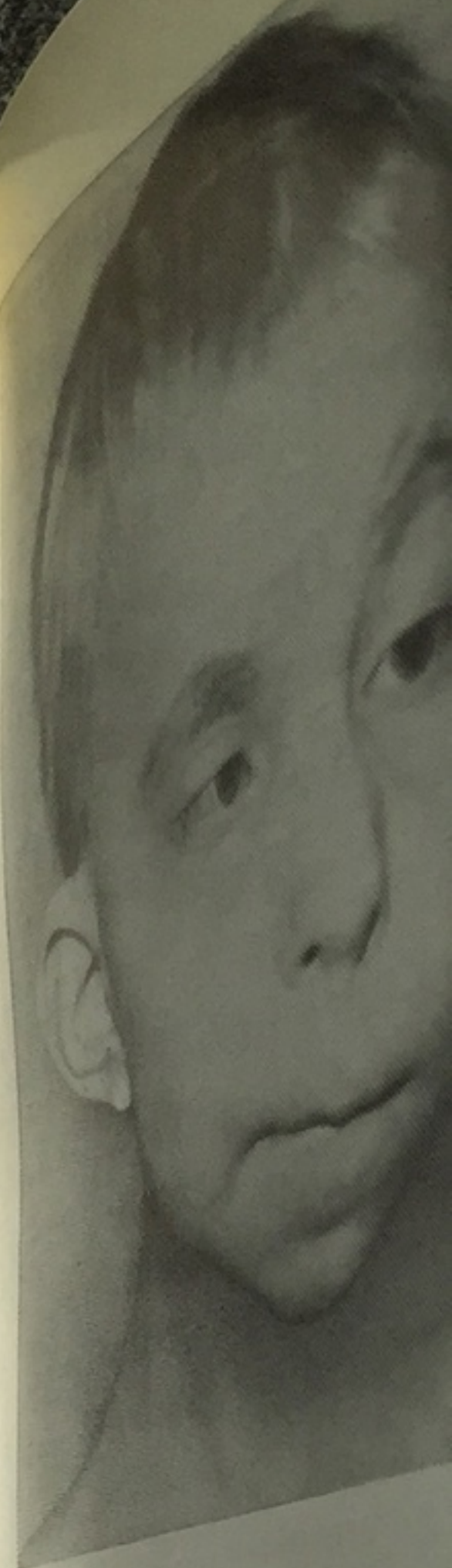


Рис. 16. Синдром Лангера

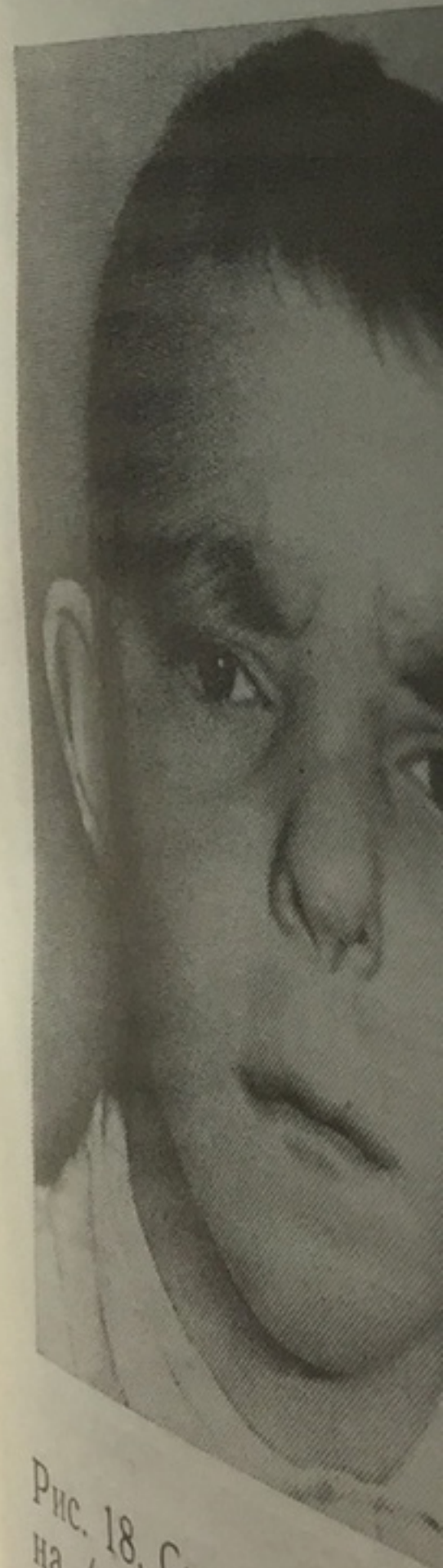


Рис. 18. Синдром Лангера (те же особенности лица).

пе I трихо-рино-фалангеального синдрома, аспонтанно возникающие в детском возрасте. Мы наблюдали до 8 лет возникновения сознания.

4 Заказ № 111

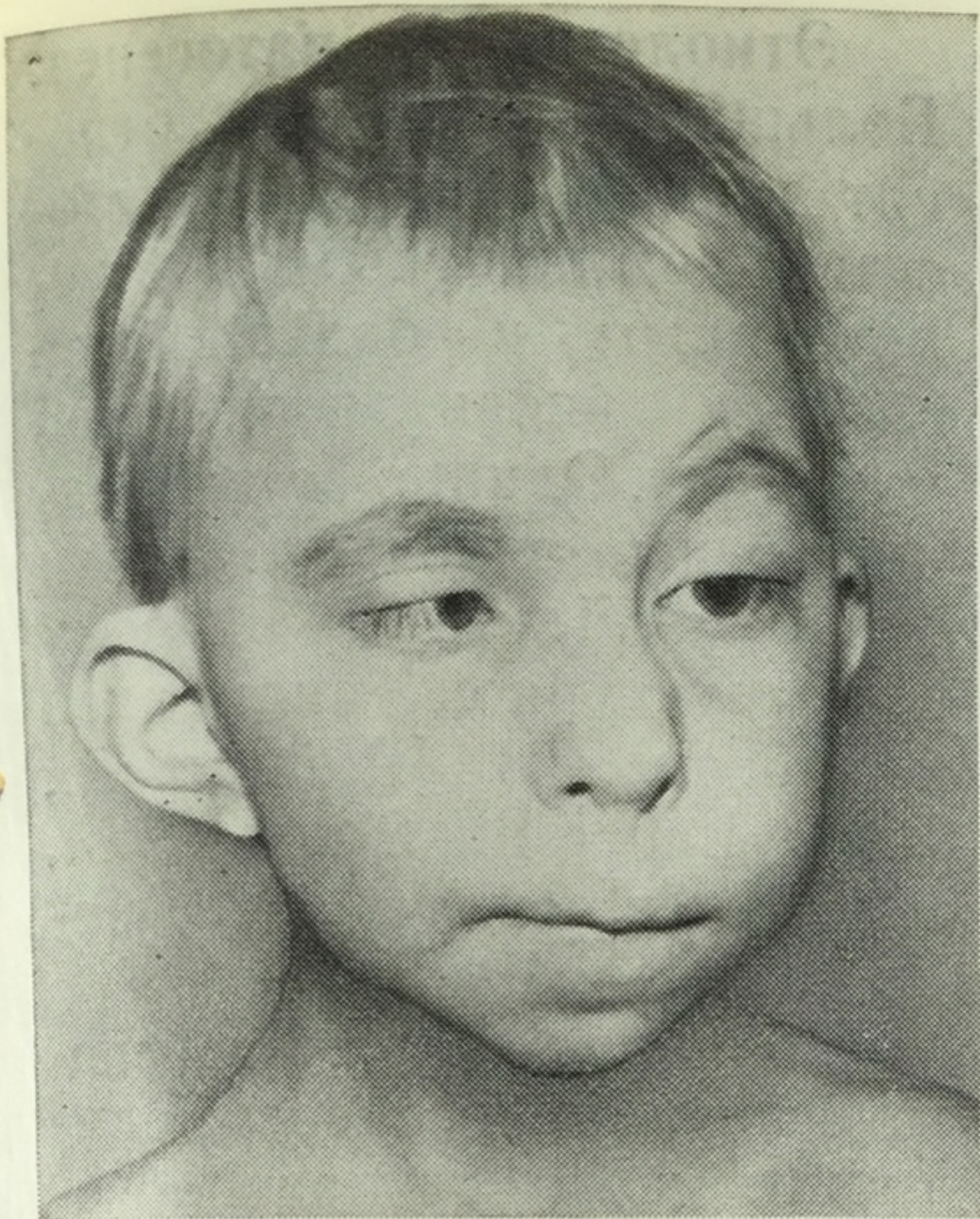


Рис. 16. Синдром Лангера — Гидеона.

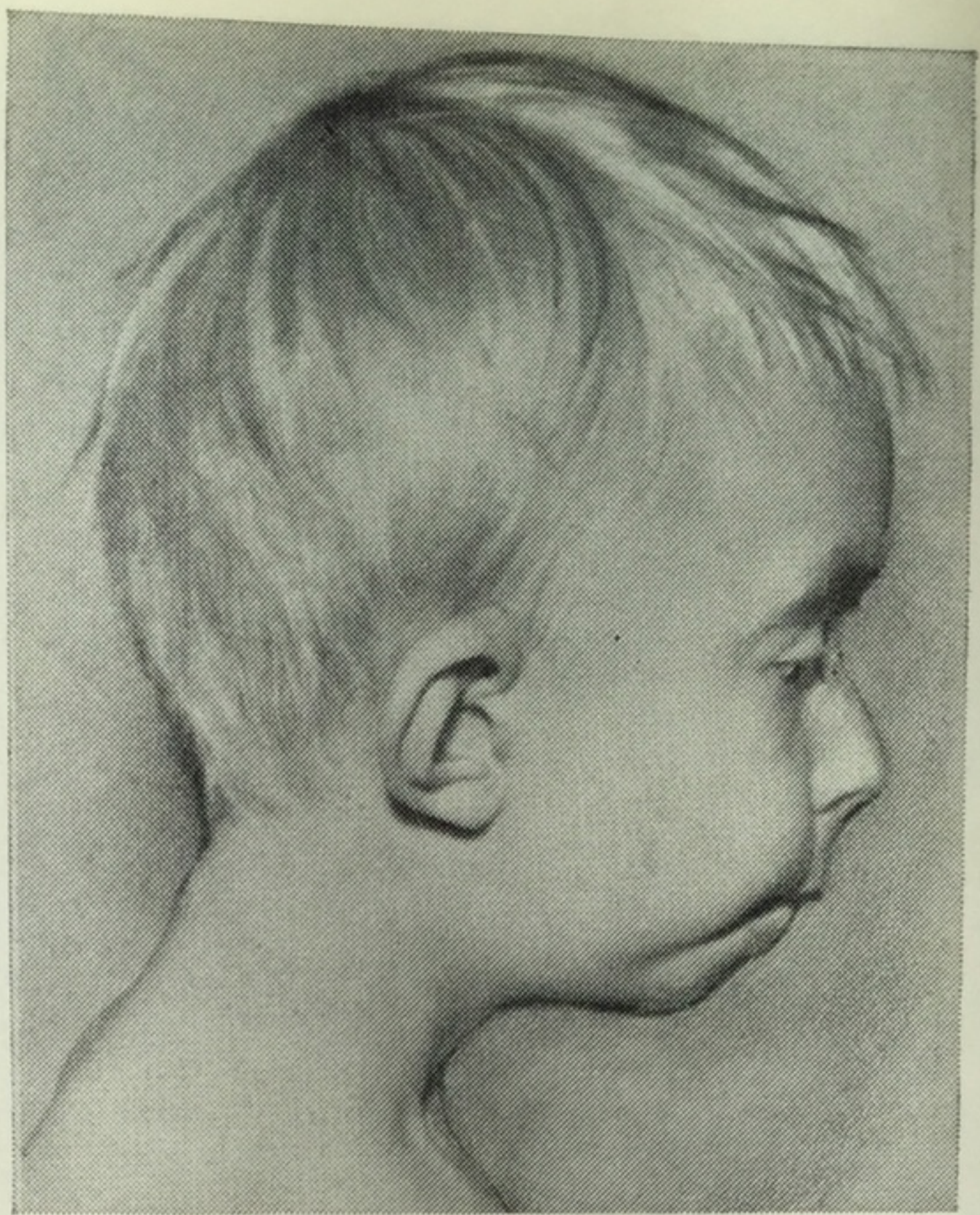


Рис. 17. Профиль лица ребенка с синдромом Лангера — Гидеона.

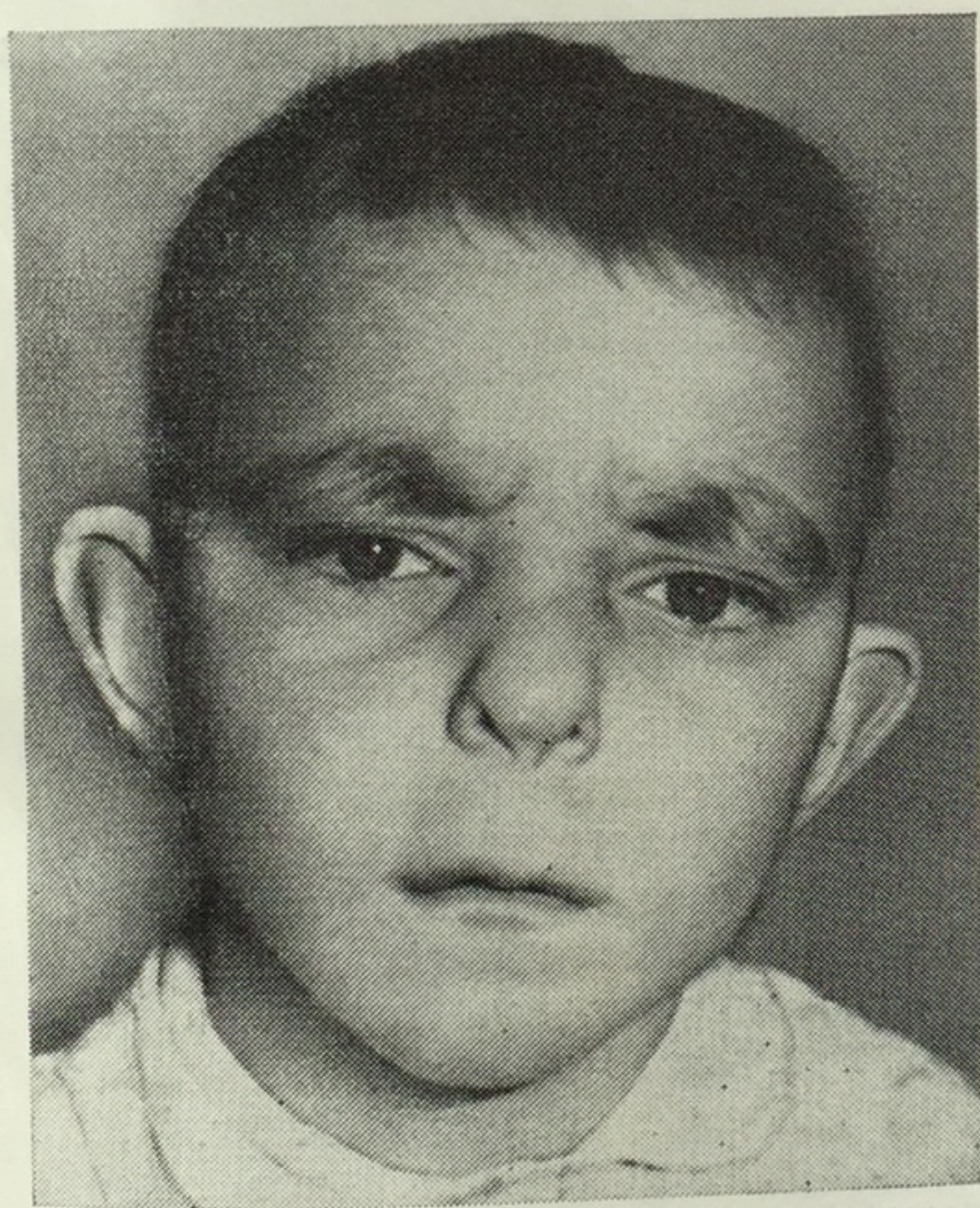


Рис. 18. Синдром Лангера—Гидеона (те же особенности строения лица).

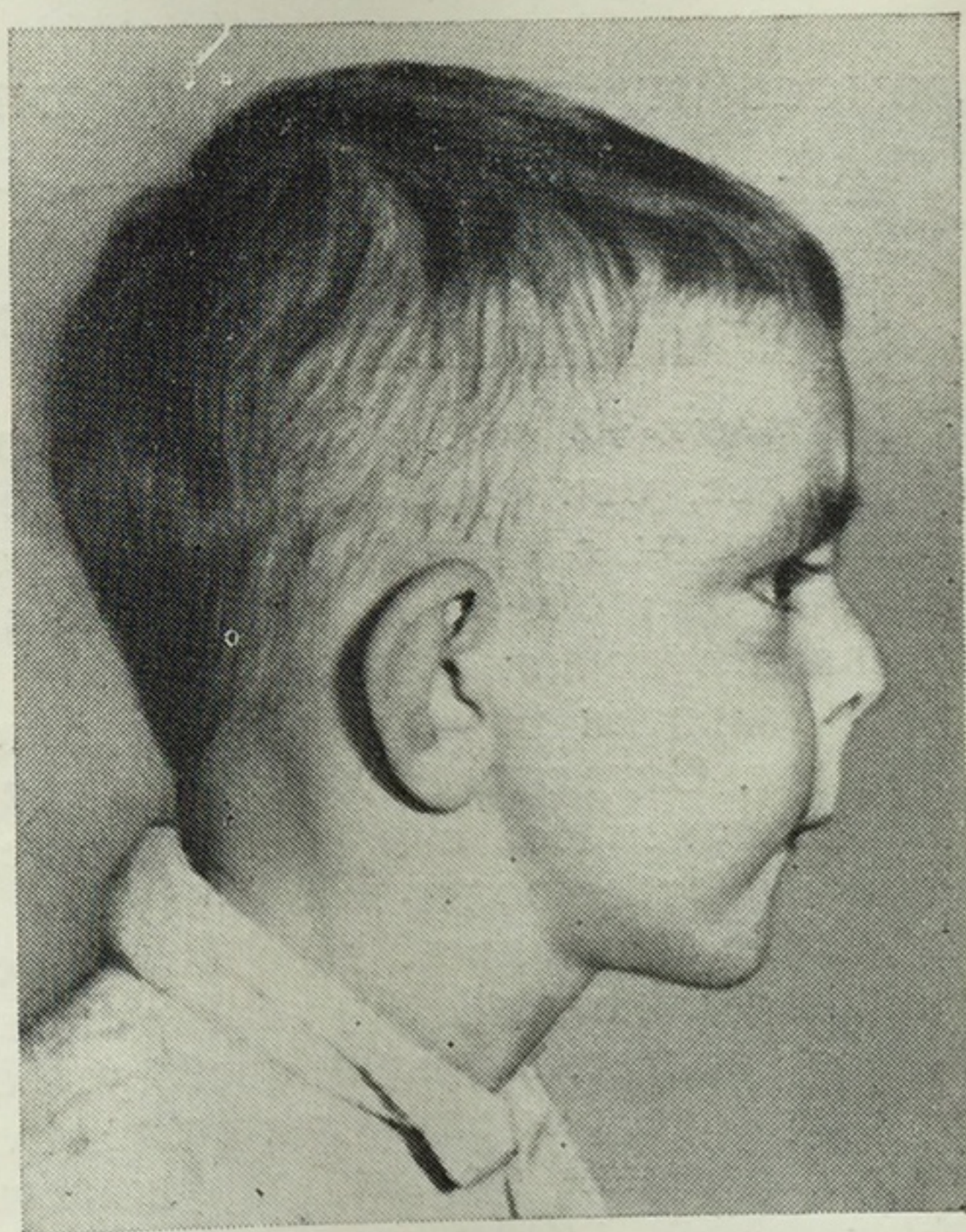


Рис. 19. Профиль лица ребенка с синдромом Лангера — Гидеона.

пе I трихо-рино-фалангеального синдрома: вялость, медлительность, апсонантность, утомляемость. Больные резко астенизированы, в душном помещении нередко бывают обмороки, головокружения.

Мы наблюдали одного больного, у которого с младенчества до 8 лет возникали в духоте судорожные приступы с потерей сознания.

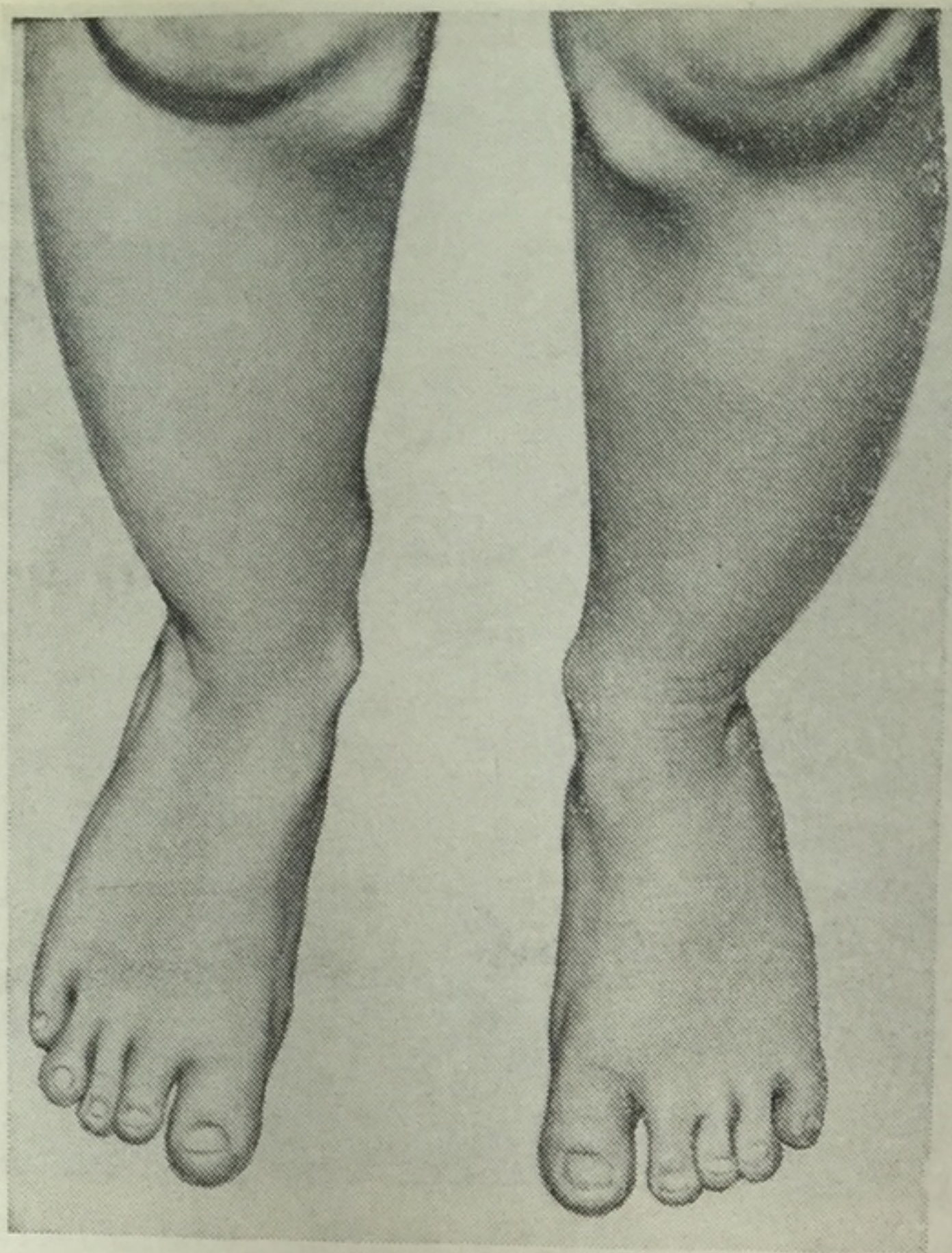


Рис. 20. Синдром Лангера — Гидеона. Экзостозы в верхней части голени.

Этиология и патогенез. Большинство авторов относят данный синдром к ауто-сомно-доминантным, обусловленным в большинстве случаев вновь возникшей мутацией. Однако за последние годы описаны случаи синдрома Лангера—Гидеона со структурной аномалией хромосомы 8 [Pfeiffer R., 1979; Label B., Baumen U., 1982; Zaletaev D. V., Marincheva G. S., 1983].

Возможно, имеется генетическая гетерогенность синдрома: часть случаев обусловлена хромосомной абerrацией, а другая является результатом генной мутации, аналогично тому, как в свое время был разделен на

хромосомную и генную формы синдром Бонневи — Ульриха — Нунан. Для окончательных выводов имеющих в литературе сведений недостаточно.

Приводим кратко одно из наших наблюдений.

Мальчик 12 лет, родился от первой беременности, возраст обоих родителей 28 лет, они русские, брак неродственный. Беременность протекала нормально, роды в срок, масса тела ребенка при рождении 3050 г. В грудном возрасте был очень вялым, плохо набирал массу тела. В течение 2 лет не заживала пупочная ранка.

В развитии резко отставал: голову держит с 7 мес, сидит с года, ходит с 2½ лет. Отдельные слова стал говорить с 3 лет, простые фразы — с 5 лет. В 7 лет появилось сильное заикание. В этом же возрасте на правом плече и левой лопатке появились костные выступы, которые в последние 2 года особенно увеличились. Еще более усилилось отмечавшееся и ранее искривление позвоночника. В 8½ лет начал посещать вспомогательную школу, в которой не успевает. Мальчик очень утомляем, боязлив, часто плачет.

В физическом развитии резко отстает: рост 128 см, масса тела 32 кг. Череп микроцефальной формы, окружность 48 см. Характерное маленькое лицо с грушевидным носом, длинным и утолщенным фильтром, редкими широкими бровями, тонкими губами. Неправильный рост зубов, разрез рта немного заходит за красную кайму губ (макростомия). Своеобразный разрез глаз с приподнятым наружным краем. Ушные раковины большие, деформированные. Волосы на голове тонкие, редкие; на теле волосистой покров практически отсутствует. Резкий кифосколиоз; грудная клетка сдавлена с боков. В верхней части правого плеча имеется плотный безболезненный экзостоз с крупную сливу. На правой лопатке второй экзостоз, значительно меньшего размера. Тургоподвижность правого локтевого сустава. Лопатки крыловидные.

Кисти рук деформированы; концевая фаланга I пальца отклонена латерально, что, по словам матери, отмечалось уже при рождении. Концевые фаланги остальных пальцев также отклоняются в сторону, но значительно меньше, межфаланговые суставы утолщены. Эти изменения появились в последние 3—4 года. На обеих ладонях имеется поперечная складка. Голени

полные, пастозны
это отмечалось у
столбе укорочен
Телосложением
ними конечностям
Тонус мышц
ногах нерезко ож
невозможности
рушена. Глазное
На рентгеног
верхностей фалан
и углубления мет
локтевой костей
экзостозами.
На обзорных
нет. Череп нескол
мики ирритативно
цефальной област
центрально-височн
Интеллект зн
счет до 10 и ар
материале. Любы
ление сходства и
кое клоническое з
Цитогенетичес
хромосом 1 и 8, в
терстициальная де

Лечение. С
рующая и общ
ческих состоян
При меди
тщательное ци
диагноз не вы
нарушений, в
словленность
цией.

Синдром Коф
Синонимы:

Независимо
В. Lougu в 197
ную форму ум
предложил на
1983 г. имелись
Клиническая
специфическое
ступающим лбо
носом, прогнати
Очень характер
кие, широкие,
4*

полные, пастозные, ямки при надавливании не остаются; по словам матери, это отмечалось уже на первом году жизни ребенка. Стопы плоские, на правой стопе укорочен IV палец.

Телосложение мальчика евнухоидное, с широким тазом и длинными нижними конечностями.

Тонус мышц значительно снижен. Сухожильные рефлексы на руках и ногах нерезко оживлены. Отмечается парез отводящего нерва справа с полной невозможностью отведения глаза в сторону. Подвижность левого глаза не нарушена. Глазное дно без патологии.

На рентгенограммах костей рук отмечается деформация суставных поверхностей фаланг в виде конусовидного выбухания их эпифизарных концов и углубления метафизарных. Булавовидное расширение эпифизов лучевой и локтевой костей справа, остеопороз и деформация лучезапястных суставов с экзостозами.

На обзорных рентгенограммах черепа патологических костных изменений нет. Череп несколько уменьшен. На ЭЭГ диффузные изменения корковой ритмики ирритативного характера, свидетельствующие о раздражении мезодиэнцефальной области; выявляется очаг патологической активности в теменно-центрально-височных областях.

Интеллект значительно снижен. Читает по слогам. Выполняет порядковый счет до 10 и арифметические действия в пределах десятка на конкретном материале. Любые абстракции затруднены: не понимает заданий на определение сходства и различия предметов, на выделение четвертого лишнего. Резкое клоническое заикание. Поведение правильное.

Цитогенетическое исследование выявило сложную перестройку участков хромосом 1 и 8, в результате чего возникла частичная моносомия 8q 22 (интерстициальная делеция длинного плеча хромосомы 8).

Лечение. Специфической терапии нет. Возможна стимулирующая и общеукрепляющая терапия, показанная при астенических состояниях у больных олигофренией.

При **медико-генетическом консультировании** необходимо тщательное цитогенетическое обследование больного, даже если диагноз не вызывает сомнения. При отсутствии хромосомных нарушений, в спорадических случаях, наиболее вероятна обусловленность поражения вновь возникшей доминантной мутацией.

Синдром Коффина—Лоури

Синонимы: умственная отсталость с костно-хрящевыми нарушениями, наследственный фациодигитальный синдром с умственной отсталостью.

Независимо друг от друга G. Coffin и E. Siris в 1966 г. и B. Loury в 1971 г. описали новую нозологически самостоятельную форму умственной отсталости, которую S. Temtemy (1975) предложил называть синдромом Коффина—Лоури. Всего в 1983 г. имелись описания более 50 больных.

Клиническая картина. Больные имеют своеобразный облик: специфическое акромегалоидное лицо с гипертелоризмом, выступающим лбом, антимонголоидным разрезом глаз, широким носом, прогнатизмом, большими низко расположенными ушами. Очень характерны изменения кистей рук: кисти крупные, мягкие, широкие, пальцы толстые у основания, но значительно



Рис. 21. Конусовидные пальцы при синдроме Коффина — Лоури.

сужающиеся к концу — конусовидные (рис. 21). На рентгенограмме концевые фаланги имеют форму барабанных палочек. Больные отстают в росте, отмечаются деформация грудной клетки (воронкообразная грудь), позвоночника и других костей, а также кифозы, сколиозы, укорочение длинных костей, пальцевых фаланг. Костный возраст отстает от паспортного. Отмечаются изменения зубов — диастема, отсутствие вторых резцов, иногда бывают утолщение уздечки, расщелина губы (рис. 22).

Кожа дряблая, легко собирается в складки, мраморная, часто недостаточно пигментирована. Нередко у больных возникают грыжа, выпадение прямой кишки, расхождение прямых мышц живота. Суставы чрезмерно подвижны.

Встречаются также телеангиэктазии, варикозное расширение вен и другие признаки поражения стенки сосудов.

На рентгенограмме черепа выявляют утолщение костей свода, особенно в лобном отделе, расширение лобных пазух, гиперостозы, а также симптомы повышения внутричерепного давления.

При пневмографии выявлено расширение желудочков мозга, иногда их асимметрия [Alasdair H. et al., 1982].

Описанная симптоматика характерна для пораженных лиц мужского пола. У женщин признаки заболевания выражены гораздо меньше. Наиболее частым проявлением болезни у женщин становятся изменения кистей с конусовидными пальцами. Из других симптомов, как правило, бывают некоторые изменения лица: толстые вывернутые губы, выступающие надбровья, утолщение носовой перегородки.

Умственная отсталость у всех больных мужского пола глубокая и, очевидно, медленно прогрессирует. У одного больного, описанного G. Coffin, IQ за 8 лет снизился с 54 до 25, у другого — с 44 до 20. Нередко имеются судороги, гидроцефалия, двигательная расторможенность и агрессивность.

У женщин интеллект гораздо меньше поражен. Описаны нормальные женщины с синдромом [Alasdair 1982].

Мы наблюдали у женщин с синдромом различной степени умственной отсталости и с глубокой имбецильностью.

Этиология и

Заболевание вызвано

рожденно, либо аутом

доминантным геном

с высокой экспрессивн

остью неполно-рецесс

сивности, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

ном, локализован

У женщин интеллект снижен гораздо менее грубо. Описаны пораженные женщины с нормальным интеллектом [Alasdair H. et al., 1982].

Мы наблюдали 2 больных женского пола с олигофренией в степени умеренной дебильности и мальчика с глубокой имбецильностью.

Этиология и патогенез. Заболевание вызывается, вероятно, либо аутосомно-доминантным геном с варьирующей экспрессивностью, либо неполно-рецессивным геном, локализованным в X-хромосоме. В пользу второго предположения свидетельствует то, что пораженные женщины в родословных имеют значительно слабее выраженные соматические нарушения и гораздо менее грубое снижение интеллекта. Не описана передача заболевания от отца сыну. Однако это может быть связано не только с X-сцепленным наследованием, но и с отсутствием репродуктивности у мужчин из-за тяжелого поражения.

Патогенез заболевания неясен. Аномалий аминокислот крови, уровня кальция, фосфора, холестерина не найдено. Не выявлены также нарушения функции эндокринных желез и сдвиги обмена мукополисахаридов. Биопсия кожи показала почти полное отсутствие эластических волокон, биопсия костей — аномалию строения и незрелость хондроцитов. Эти данные говорят о вовлечении в патологический процесс соединительной ткани. Начало заболевания, очевидно, внутриутробное с медленным прогрессированием, в пользу чего свидетельствует нарастание костно-хрящевых изменений и глубины интеллектуального дефекта с возрастом.

S. Temtemy, J. Miller (1975) предполагают, что это болезнь лизосомального накопления. Однако возможно, что при данном поражении имеется дефект обмена внеклеточного вещества.

Лечение. Специфического лечения нет.

При **медико-генетическом консультировании** следует исходить из наиболее вероятного хода наследования — полудоминантного, сцепленного с X-хромосомой. Очень важно тщательное обследование женщин — возможных носительниц заболевания, признаки которого могут быть минимальными.

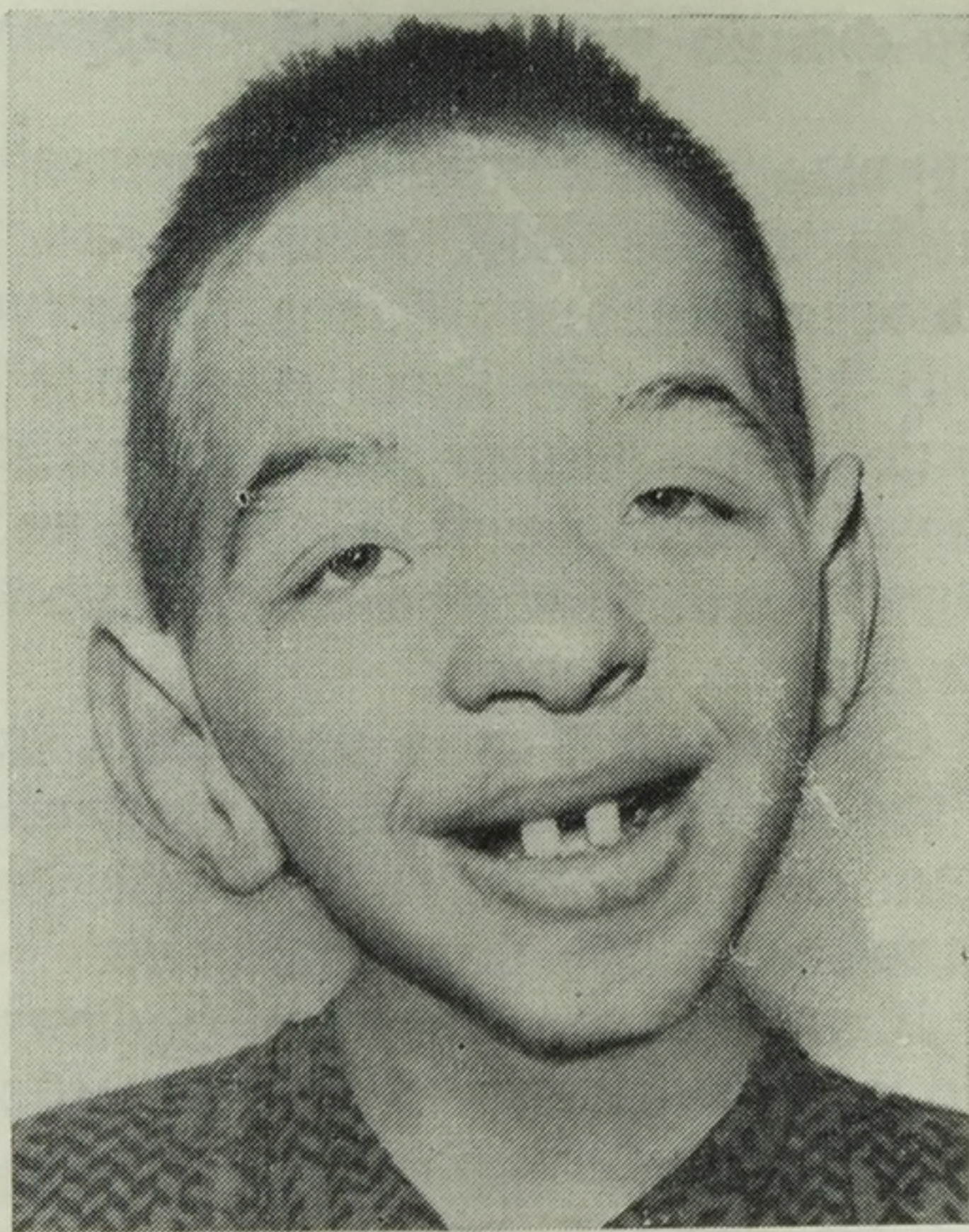


Рис. 22. Синдром Коффина — Лоури.

Оро-фацио-дигитальный синдром, тип I

Впервые единичные сообщения об этом заболевании появились еще в конце XIX века. К настоящему времени в литературе имеются описания более 150 случаев.

В 1962 г. K. Russ и другие авторы назвали данное заболевание «оро-фацио-дигитальным синдромом» или лингвофациальной дисплазией. Поражение встречается только у лиц женского пола. Частота синдрома приблизительно 1:80 000 живорожденных девочек.

Среди умственно отсталых детей синдром встречается редко. В течение 10 лет мы наблюдали только одну семью с 2 пораженными девочками, но обе больные имели значительное интеллектуальное недоразвитие.

Клиническая картина дефекта складывается из весьма своеобразных симптомов дисэмбриогенеза. У больных имеются множественные сращения между альвеолярным отростком нижней челюсти и губой, расщепление неба, неправильный рост зубов, гипертрофированная уздечка языка, разделение языка на 2—3—4 доли. Поражение рук включает брахидактилию, синдактилию, полидактилию, клино- и камптодактилию; отмечается также укорочение фаланг пальцев, их расширение и выявляемый рентгенологически остеопороз костей.

Лицо больных имеет негрубое, не бросающееся в глаза своеобразие в результате гипоплазии крыльев носа, гипоплазии нижней челюсти, псевдогипертелоризма из-за латерального смещения внутреннего угла глаза, эпиканта. Нарушен рост и структура волос — волосы тонкие, редкие, с участками алопеции. Нередко встречается поражение кожи: эпидермоидные кисты, себорея, пигментные пятна, ангиомы. Описаны различные изменения костей скелета: сколиозы, воронкообразная грудь и др. Часто у больных имеется очень характерный симптом, так называемая псевдорасщелина верхней губы. В качестве частых симптомов отмечены пороки развития и поликистоз почек [Лурье И. В., Черствой Е. Д., 1979].

Умственная отсталость, обычно неглубокая, отмечалась приблизительно в $\frac{1}{3}$ опубликованных случаев. Часто встречается пограничное интеллектуальное развитие. T. Duge (1967), изучая его у больных методом сравнения со здоровыми родственниками, отметил снижение интеллекта у 5 из 12 больных и значительную умственную отсталость у 2.

Характерных психопатологических особенностей не отмечено. Интеллектуальный дефект нередко сопровождается значительным недоразвитием речи.

Этиология и патогенез. Поражаются исключительно лица женского пола. У мужчин симптомы заболевания описаны при дополнительной X-хромосоме (при синдроме Клайнфелтера). Наиболее вероятной является гипотеза доминантного сцепленного с полом наследования с внутриутробной летальностью

плодов мужского пола. Это подтверждает преобладание девочек в пораженных семьях (2:1).

В литературе имеются указания на хромосомные нарушения, как возможную причину данного синдромокомплекса [Patau K. et al., 1961]. Возможно, поражение генетически гетерогенно.

Патогенетически синдром представляет, несомненно, раннее эмбриональное повреждение резидуального характера, без какого-либо прогрессирования в постнатальном периоде. Основное в патогенезе — нарушение клеточного деления на эмбриональной стадии развития.

Патогенез умственной отсталости неясен, но, очевидно, в тех случаях, где она имеется, в нарушение клеточной дифференцировки и миграции вовлечена и нервная ткань.

Лечение. Применяется хирургическая коррекция дефектов костей и мягких тканей (расщелины губы).

При **медико-генетическом консультировании** необходимо принимать во внимание чрезвычайную вариабельность проявлений синдрома, что может объясняться инактивацией разных X-хромосом (как с мутантным геном, так и без него). В одной и той же семье у носительниц гена встречается и клиническая картина тяжелого поражения, и отдельные микропризнаки (аномалии роста зубов).

При определении прогноза для потомства женщин — носительниц гена можно рекомендовать пренатальную диагностику пола плода с целью предупреждения рождения девочек, имеющих риск поражения, равный 50%.

Необходимо тщательно дифференцировать заболевание с фенотипически сходным синдромом Мора (оро-фацио-дигитальный синдром типа II) (см. ниже).

Приводим краткое описание наблюдавшегося нами случая, необычного с точки зрения трактовки возможного наследования при типичной клинической картине.

Пробанд — девочка 2 лет от четвертой нормально протекавшей беременности. При ее рождении матери было 38, а отцу 40 лет. Родилась раньше срока с массой тела 2900 г, длиной 49 см. В родильном доме делали обменное переливание крови (мать резус-отрицательная, ребенок резус-положительный), хотя желтухи не было. При рождении диагностирован врожденный вывих бедра.

Развивается с задержкой: голову держит с 4 мес, сидит с 1½ лет. Не ходит, не говорит.

Девочка отстает в физическом развитии: рост 84 см, масса тела 10,5 кг, окружность головы 45 см. Лицо своеобразное: тонкий нос с гипоплазией крыльев, ложная центральная расщелина верхней губы, глаза широко расставлены, склеры синеватые. На нижней и верхней челюстях от альвеол боковых резцов к слизистой оболочке губ идут толстые плотные тяжи. Язык разделен на 3 доли. Имеется расщелина мягкого неба и частичная расщелина твердого неба. Кисти рук с короткими пальцами, синдактилия III и IV пальцев с обеих сторон. На стопах — синдактилия II и III пальцев, также двусторонняя. Голос низкий.

В неврологическом статусе можно отметить только некоторое повышение сухожильных рефлексов. Глазное дно нормальное. Рентгенограмма черепа патологии не выявила. Кариотип 46, XX. В психическом развитии значительно

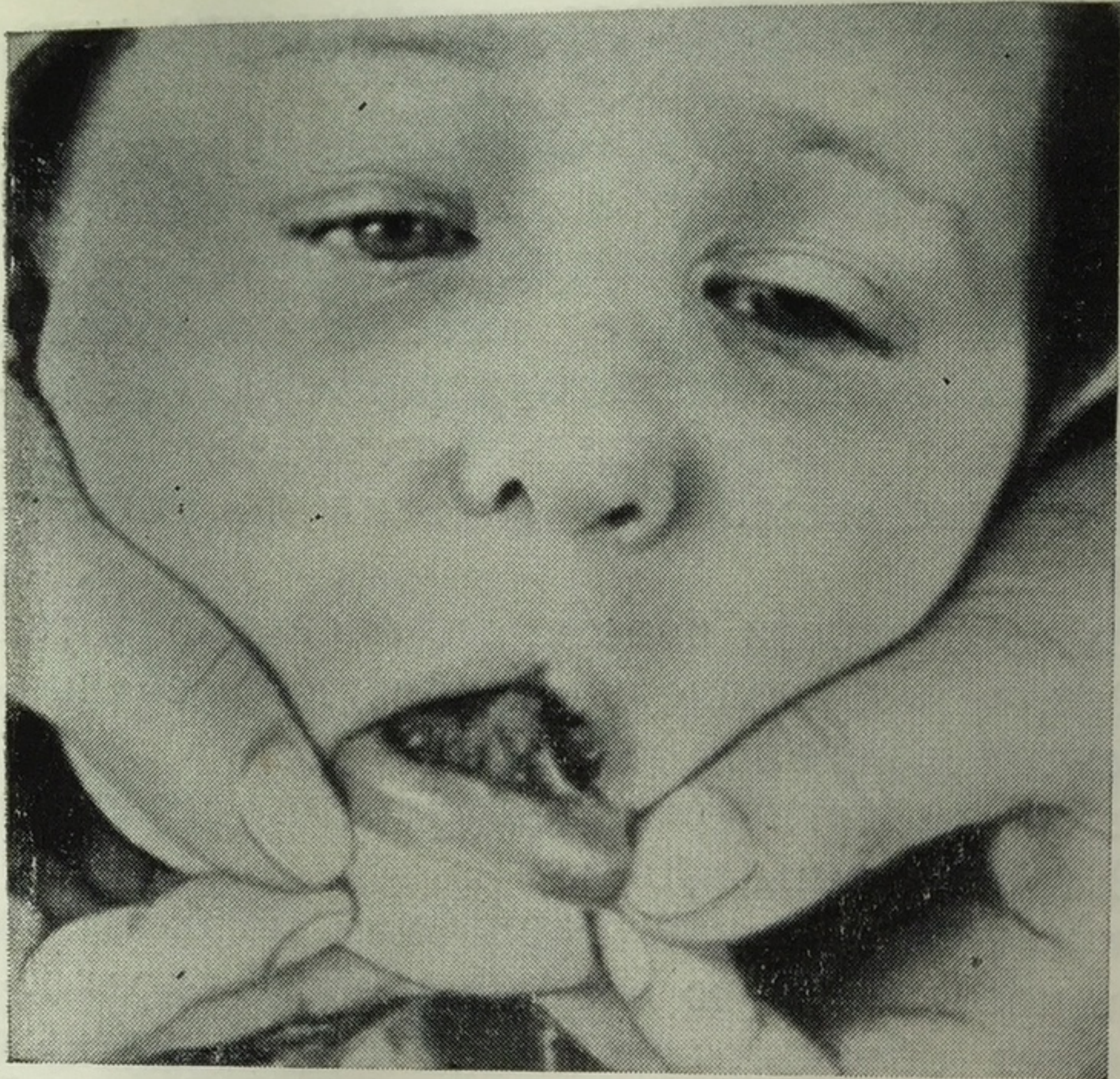


Рис. 23. Оро-фацио-дигитальный синдром, тип I. Видны тяжи от нижней губы к альвеолярному отростку и ложная расщелина верхней губы.

отстает. Активной речи нет, игра манипулятивная. На горшок не просится. Поведение спокойное. Образную речь понимает недостаточно, инструкции не выполняет. Знает родителей, различает своих и чужих людей. Проявляет интерес к новой игрушке.

Сестра пробанда 3½ лет, по словам родителей, отстает только в развитии речи. Осмотр ребенка выявил ряд аномалий: такое же, как у сестры, своеобразное лицо с гипоплазией крыльев носа и узкими носовыми ходами. От десен к слизистой оболочке верхней и нижней губ идут толстые тяжи (рис. 23). На языке плотный вырост (киста). Уздечка короткая и толстая. В области твердого неба белесоватые валики, небо узкое, альвеолы расширены. Отсутствуют нижние боковые резцы. Волосы на голове редкие, сухие. Кисти рук с короткими пальцами, II пальцы разные по длине, II и III пальцы отклонены латерально. На стопах частичная кожная синдактилия II и III пальцев.

Неврологической патологии нет. Глазное дно и рентгенограмма черепа также без отклонений от нормы. Интеллект снижен: активной речи почти нет, цвета не знает, понятия числа нет. Игра примитивная: качает куклу, укладывает ее спать.

У матери было 4 беременности: первые 2 закончились самопроизвольными абортами в 16—17 нед. Один плод был мужского пола, другой женского.

Осмотр матери патологии не выявил. У отца имеется синдактилия II и III пальцев стоп с обеих сторон. Недоразвит нижний резец слева. Другой патологии нет. Интеллект не снижен.

По его словам, такие же сросшиеся пальцы стоп у его матери (не осмотрена).

Таким образом, в данной семье имеется типичная клиническая картина оро-фацио-дигитального синдрома типа I. Заболевание у двух sibсов позволяет думать о его унаследовании, а не о новой мутации. Однако микропризнаки данного синдрома выявлены не у матери больных, как можно было ожидать, а у отца.

Известно, что синдром у мужчин практически не встречается, но в данном случае у отца были его признаки: не только синдактилия, которая нередко встречается в популяции и может быть случайным признаком, а и недоразвитие второго рез-

да, что уже де-
отца обоих малы-
отец является нос

Оро-фацио-дигита

Синоним: синд

Синдром опис

в литературе н

очевидно, связан

Поражаются в от

Клиническая

при синдроме тип

вища, часто встр

и гипоплазия тел

отсутствуют. Хар

менений волос, ча

Кроме того, I

отсутствуют боко

или отсутствуют

Форма носа

диагностики: при

тонкий нос, при т

Таким образо

тики дифференц

все особенности

Умственная

реже, чем при т

Этиология.

сивным геном.

наблюдений, ос

родственников бр

При медико

доть из аутосо

генетическое о

оказаться и ге

хромосомных н

других синдром

Синдром Гольд

Синонимы:

Хотя впервые

го века, в кач

гораздо позднее

анализировал

ца, что уже делает маловероятной случайность сочетания у отца обоих малых аномалий, входящих в синдром. Очевидно, отец является носителем данного заболевания.

Оро-фацио-дигитальный синдром, тип II

Синоним: синдром Мора.

Синдром описан О. Mohr еще в 1941 г. За прошедшие годы в литературе накопились описания не более 30 больных, что очевидно, связано с очень большой редкостью заболевания. Поражаются в отличие от типа I оба пола с равной частотой.

Клиническая картина заболевания весьма сходна с таковой при синдроме типа I. Клинические отличия — укорочение туловища, часто встречающаяся глухота, удвоение I пальца стоп и гипоплазия тела нижней челюсти. Эти признаки при типе I отсутствуют. Характерно также отсутствие себореи кожи и изменений волос, часто встречающееся при типе I.

Кроме того, различия касаются роста зубов: при типе I отсутствуют боковые резцы, при типе II рост зубов нормальный или отсутствуют центральные резцы.

Форма носа также существенна для дифференциальной диагностики: при типе I гипоплазия крыльев обуславливает тонкий нос, при типе II нос широкий.

Таким образом, при большом сходстве основной симптоматики дифференциальная диагностика возможна, если учитывать все особенности клинической картины поражения.

Умственная отсталость при данном синдроме встречается реже, чем при типе I.

Этиология. Синдром вызывается редким аутосомно-рецессивным геном. Эта гипотеза, несмотря на небольшое число наблюдений, основана на случаях поражения сибсов и кровнородственных браков родителей.

При **медико-генетическом консультировании** следует исходить из аутосомно-рецессивной гипотезы, но необходимо цитогенетическое обследование больных, так как синдром может оказаться и генетически гетерогенным, с определенной ролью хромосомных нарушений, как в последние годы выявляется при других синдромах с чертами дисэмбриогенеза.

Синдром Гольденхара

Синонимы: окуло-аурикуло-вертебральная дисплазия, мандибуло-фациальный дизостоз с эпibuльбарными дермоидами; синдром первой и второй жаберных дуг.

Хотя впервые заболевание описано еще в середине прошлого века, в качестве самостоятельного синдрома оно выделено гораздо позднее, после того как М. Goldenhar в 1952 г. проанализировал 16 описанных в литературе случаев и 3 новых.

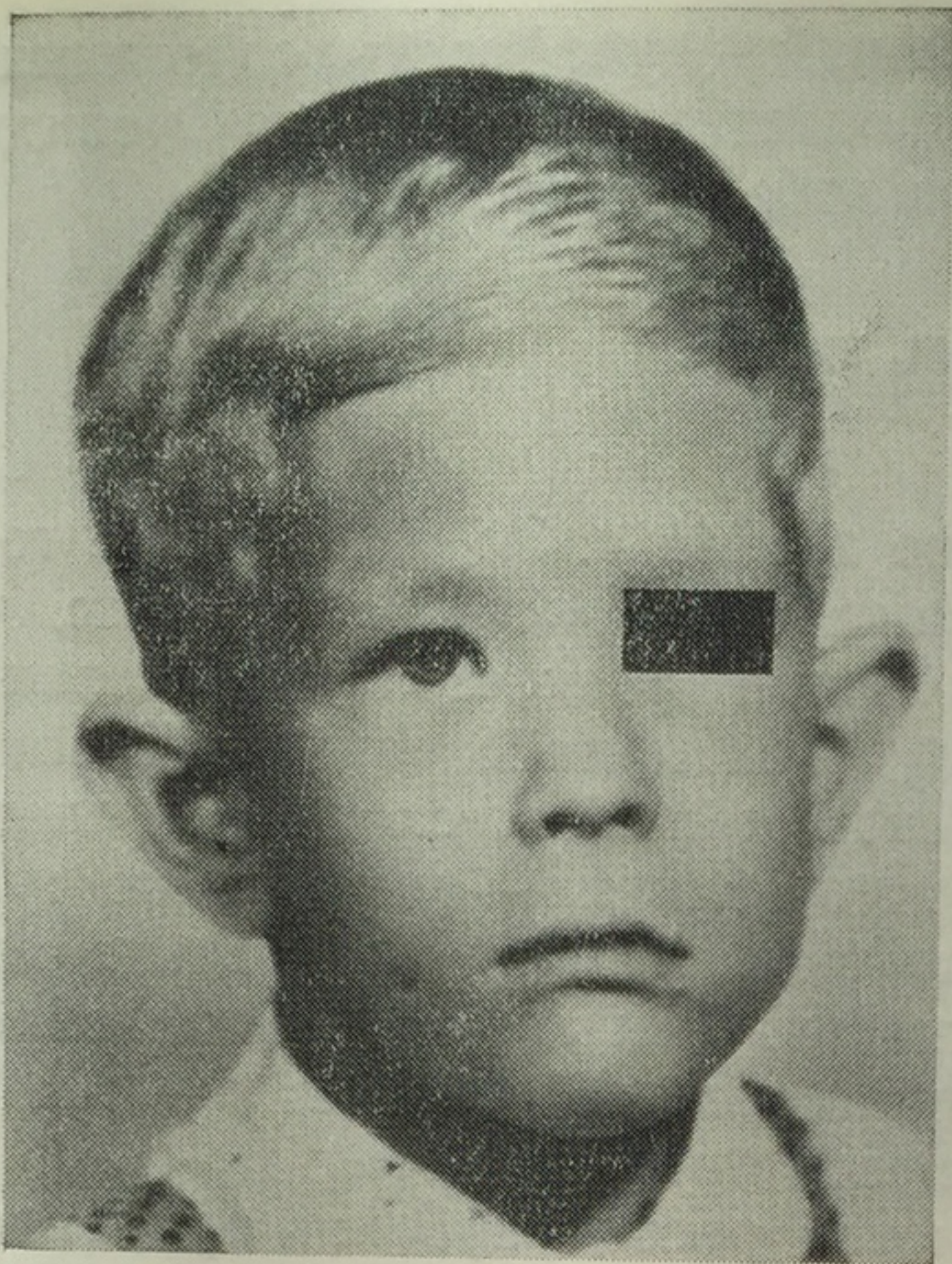


Рис. 24. Синдром Гольденхара. Асимметрия нижней челюсти и след от кожного выроста.

Частота синдрома в популяции неизвестна, но к настоящему времени в литературе описано более 130 лиц с данным поражением. В контингенте больных медико-генетической консультации за 9 лет работы мы диагностировали 5 случаев синдрома.

Клиническая картина. Как показывает само название, поражение включает аномалии глаза, уха и позвоночника.

Отмечается деформация ушной раковины с характерными преаурикулярными выростами. Иногда эти выросты плоские, иногда сильно выступающие, как бы на ножке. Они могут быть с обеих сторон или асиммет-

ричными. Нередко несколько таких выростов расположены на линии, соединяющей козелок уха и угол рта. Встречаются плоские липодермоидные образования, расположенные впереди ушной раковины. Сами уши часто уменьшены, деформированы; изредка бывают атрезия или сужение наружного слухового прохода, фистулы в преаурикулярной области.

Очень характерна асимметрия лица из-за одностороннего недоразвития нижней челюсти (рис. 24).

Поражение глаз заключается в первую очередь в дермоидных наложениях на склеру. Возможны и другие аномалии глаза и века: микрофтальмия, микрокорнея, колобома радужки, колобома верхнего века.

Эпibuльбарные дермоиды или липодермоиды белого или желтоватого цвета, с гладкой поверхностью, локализуются обычно в нижней наружной области глаза. Поражение может быть и односторонним, но чаще бывает двусторонним. Колобома верхнего века, наоборот, чаще встречается с одной стороны.

Иногда синдром включает только аномалии глаза и уха, не затрагивая позвоночника (окуло-аурикулярная дисплазия).

При вовлечении позвоночника отмечают срастание I шейного позвонка с затылочной костью, срастание других позвонков между собой, расщепление дуг позвонков и другие аномалии, а также кифоз и кифосколиоз.

Описаны также расщелины неба, раздвоение языка и язычка, нарушение роста зубов.

Умственная отсталость, выраженная в разной степени, отме-

чена у ряда больных (около 10% всех случаев). Наблюдаемые нами больные имели олигофрению типа умеренно выраженной неосложненной дебильности.

Этиология и патогенез. Этиология синдрома остается неясной. Большинство описанных случаев были спорадическими. Г. И. Лазюк и соавт. (1983) рассматривают данный синдром в группе ненаследственных синдромов. Однако участие генетических факторов показано в ряде наблюдений. Описаны несколько семейных случаев, кровное родство родителей, конкордантные монозиготные близнецы. Наряду с этим есть описание семьи с аутосомно-доминантным наследованием и случаев с хромосомными абберациями [Oudes M. E. et al., 1981].

Вероятно, синдром генетически гетерогенен. Вместе с тем показана генетическая связь синдрома с такими аномалиями, как микротия (недоразвитие ушной раковины) и гемифациальная микросомия (гипоплазия половины лица, включая ушную раковину) [Rolling B., Kaye C., 1982]; она может сочетаться с гипоплазией половины тела.

Некоторые авторы полагают, что в группе пороков, касающихся производных первой и второй жаберных дуг, нет четких разграничений между синдромами. В частности, только эпibuльбарный дермоид позволяет говорить о синдроме Гольденхара [Cerisol Y. et al., 1982].

В **лечении** применяется хирургическая пластика, удаление дермоидов. Важно своевременно диагностировать возможную глухоту.

При **медико-генетическом консультировании** очень важна дифференциальная диагностика с мандибуло-фациальным дизостозом Франческетти, который, как известно, наследуется по аутосомно-доминантному типу. При обследовании семьи следует учитывать возможность генетической связи синдрома с другими нарушениями формирования лица и уха. В спорадических случаях синдрома Гольденхара риск для sibсов невелик.

Ото-мандибулярный дизостоз

Синонимы: гемифациальная микросомия, унилатеральный мандибуло-фациальный дизостоз.

Синдром описывали как унилатеральный вариант мандибуло-фациального дизостоза Франческетти, однако он имеет большую генетическую связь с синдромом Гольденхара, чем с данным заболеванием. Он относится к группе синдромов, затрагивающих производные первой и второй жаберных дуг.

Клиническая картина представляет собой односторонний дефект — недоразвитие наружного уха, атрезию слухового канала, макростомию и недоразвитие нижней челюсти (рис. 25). Встречаются и другие симптомы: дефекты глаз вплоть до анофтальмии, недоразвитие лицевых и жевательных мышц на пораженной стороне, кожный вырост и свищ между ртом и ухом.

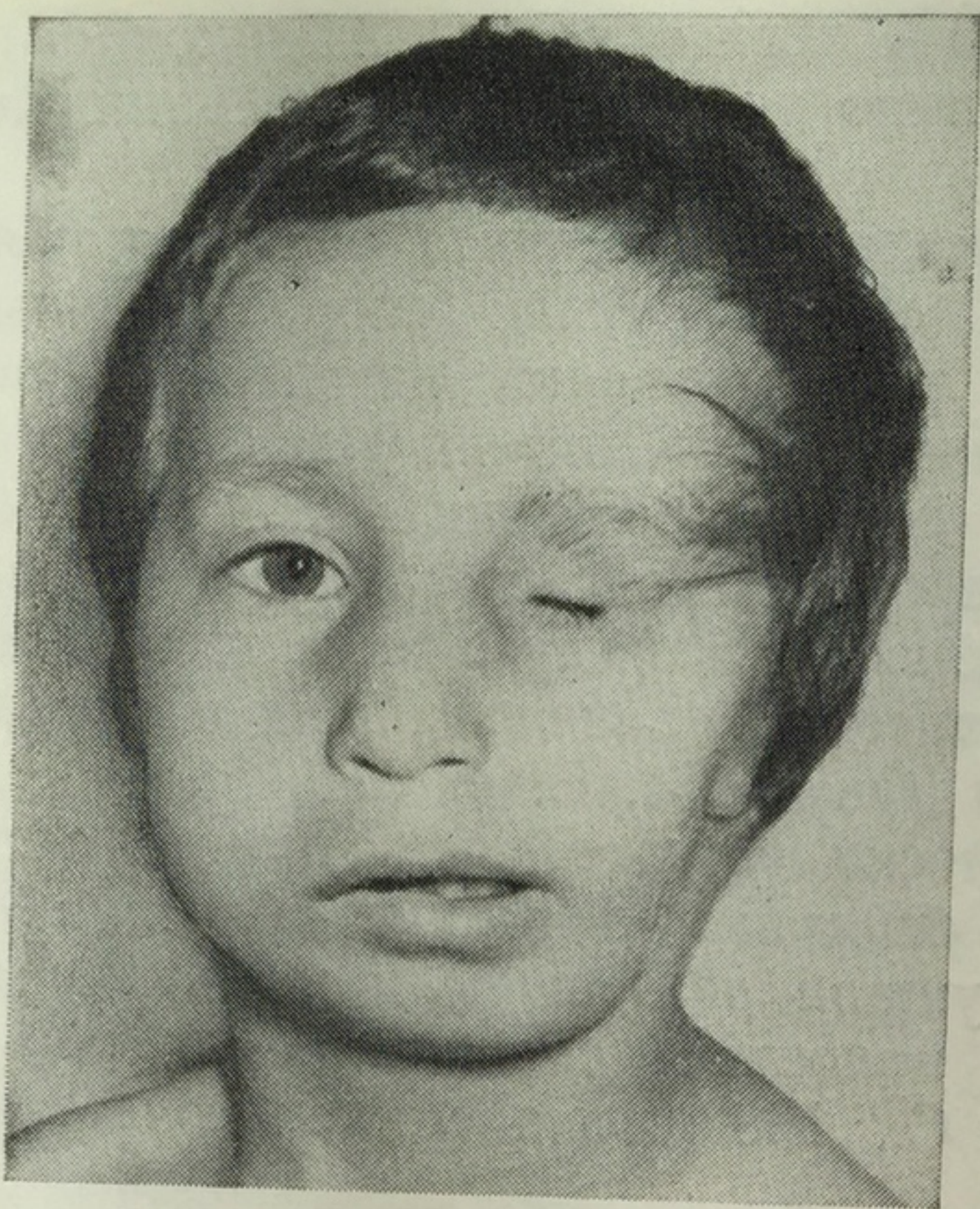


Рис. 25. Ото-мандибулярный дизостоз (гемифациальная микросомия).

с доминантной передачей дефекта [Maischler J., Clarren S. K., 1982]. Авторы предполагают, что это своеобразный синдром с аутосомно-доминантным типом наследования.

Лечение хирургическое.

Медико-генетическое консультирование. В спорадических случаях гемифациальной микросомии риск для sibсов небольшой.

Синдром Ригера

Синонимы: гиподонтия и дисгенез радужной оболочки, мезодермально-эктодермальная дисгенезия.

Впервые синдром описан Н. Rieger в 1935 г., которому он дал название «мезодермальный дисгенез радужной оболочки и роговицы».

Частота заболевания неизвестна. Среди контингента умственно отсталых детей мы диагностировали его в 2 семьях среди приблизительно 7000 обратившихся.

Клиническая картина складывается из нарушений развития глаза, зубов и мышц, поэтому поражение иногда встречается под названием «гиподонтия, мезодермальный дисгенез радужки и миотоническая дистрофия», отражающим основную патологию почти полностью.

Нарушение развития глаза заключается в аномалии радужной оболочки; синехии (сращения) идут от радужки к роговице. Эти аномалии нередко сопровождаются колобомой или полным отсутствием радужной оболочки. Встречаются также

Описаны недоразвитие легкого и гипоплазия тела на стороне поражения.

Умственная отсталость отмечается не во всех случаях, но с повышенной частотой.

Этиология и патогенез. В отличие от мандибулофациального дизостоза Франческетти, передающегося аутосомно-доминантно, данный синдром описан главным образом как спорадический. В литературе описано 4 случая сочетания гемифациальной микросомии с дефектами лучевой кости и ее дериватов (отсутствие I пальца кисти, полидактилия преаксиального типа). Один случай был семейным.

другие изменения глаз: микрокорнеа, мегалокорнеа, глаукома.

Нарушение формирования зубов обуславливает анодонтю (отсутствие зубов), гиподонтию, гипоплазию эмали, недоразвитие верхней челюсти, сопровождающееся своеобразным прикусом с выступающей вперед нижней челюстью (прогнатизм).

Третьим специфическим симптомом является слабость мышечной системы, сопровождаемая признаками дистрофии и иногда миотонии.

Лицо больного довольно характерно. Широкий выпуклый лоб, недоразвитие верхней челюсти, прогнатизм, антимонголоидный разрез глаз создают специфический облик, позволяющий заподозрить данное заболевание (рис. 26).

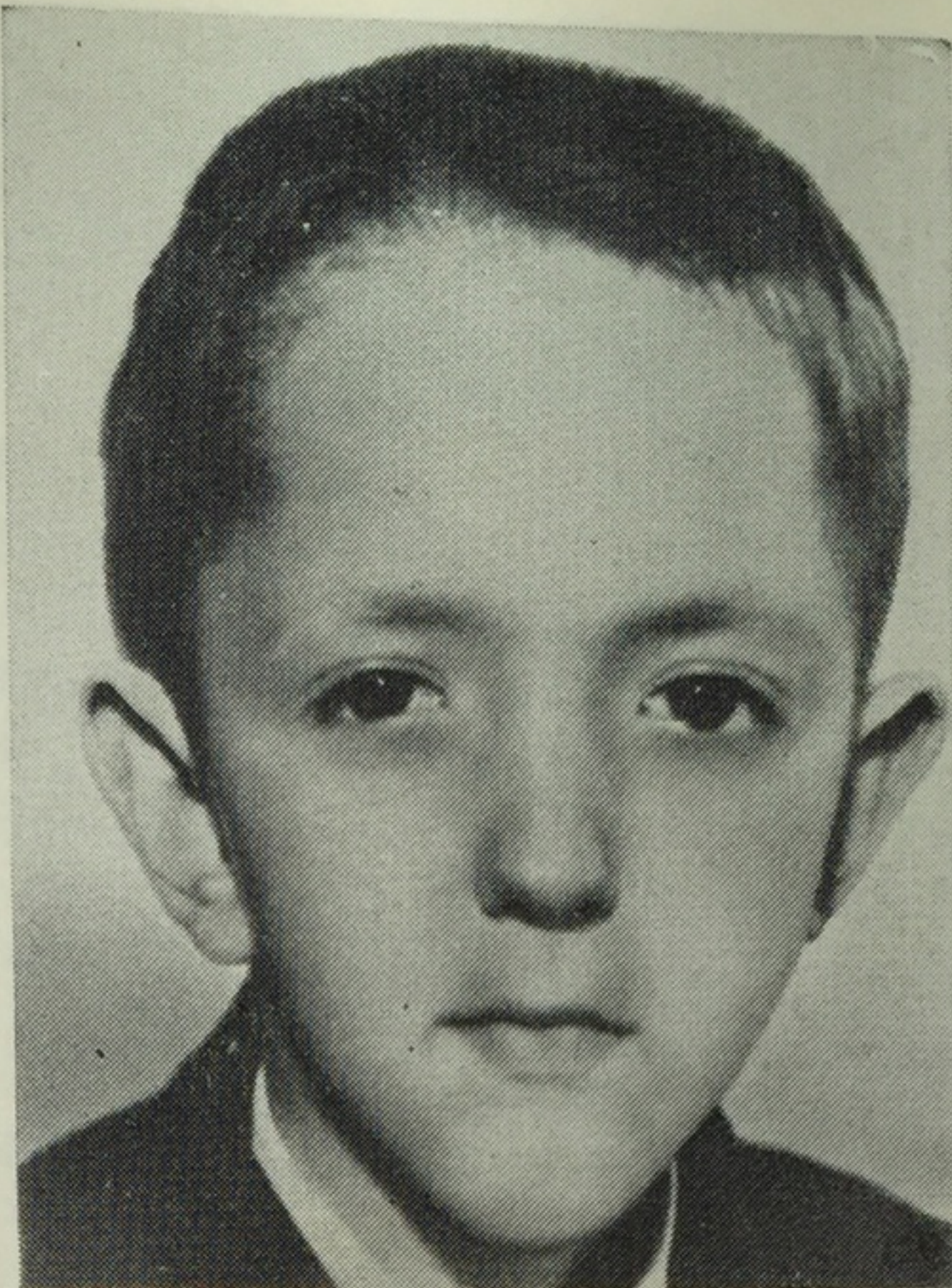


Рис. 26. Синдром Ригера.

Окончательный диагноз ставится при офтальмологическом обследовании, выявляющем специфические изменения.

Умственная отсталость отмечается в небольшом проценте случаев. Как правило, она нерезко выражена.

Этиология и патогенез. Заболевание вызывается аутосомно-доминантным геном с резко варьирующей экспрессивностью.

Описаны случаи без поражения эктодермального зачатка, с нормальным формированием зубов. В основе поражения лежит ранний эмбриональный дисгенез мезодермальной и эктодермальной ткани.

Лечение. Иногда необходима хирургическая коррекция глаз и зубов. Применяется также лечение, укрепляющее мышечную систему: ЛФК, массаж, инъекции витаминов группы В, АТФ и др.

При **медико-генетическом консультировании** обязателен осмотр родственников офтальмологом, так как проявления заболевания сильно варьируют и могут выражаться только глазной симптоматикой (остатки мезенхимальной ткани в углу передней камеры).

Синдром подколенного птеригиума

Синонимы: синдром расщелины губы и неба, синдром подколенной крыловидной складки, синдром аномалий пальцев и гениталий.

Этиология и патогенез. Хромосомных аномалий при данном поражении не найдено. В большинстве описанных семейных случаев синдром наследовался аутосомно-доминантно. Однако есть и описания поражения у 2 sibсов при фенотипически здоровых родителях, в том числе и состоящих в кровном родстве [Gorlin R., Pinborg J., 1964]. Клинические проявления заболевания сильно варьируют в пределах одной семьи.

Лечение. Применяется хирургическая коррекция различных дефектов.

При **медико-генетическом консультировании** в спорадических случаях наиболее вероятной следует считать обусловленность поражения свежей доминантной мутацией, но надо принимать во внимание и возможность аутосомно-рецессивного наследования, что повышает риск для sibсов.

Синдром эктродактилии, эктодермальной дисплазии, расщелины губы и неба

Синоним: ЕЕС-синдром.

Впервые в самостоятельную нозологическую форму данный синдром выделен N. Freire-Maia в 1970 г. Сокращенное его название составлено из первых букв обозначений трех основных симптомов — эктродактилии, эктодермальных нарушений и расщелин (неба и губы — cleft palate).

Частота синдрома не установлена, но это редкое заболевание. К настоящему времени описано около 80 случаев. Мы наблюдали одну семью, где было 3 пораженных.

Клиническая картина включает в первую очередь эктродактилию (нарушение формирования пальцев) на руках или на ногах. Однако встречается как дефект 4 конечностей, так и одностороннее поражение. Нарушение формирования пальцев проявляется обычно клешневидной стопой и кистью, часто имеются синдактилия, олигодактилия (рис. 29, 30).

Другим основным симптомом является расщелина неба (приблизительно у 70% пораженных). Помимо этого, у больных имеются нарушения, свойственные так называемым эктодермальным дисплазиям — сухая кожа, плохой рост волос, аномалии зубов, ногтей. Довольно часто бывает стеноз или атрезия слезного канала. Описаны пороки внутренних органов, деформация ушных раковин, крипторхизм и другие аномалии [Лурье И. В. и др., 1976].

Умственная отсталость сопутствует данному синдрому приблизительно в 20% случаев. Ее глубина различна. В наблюдаемой нами семье один из sibсов (мальчик) имел олигофрению в степени имбецильности, осложненную резко выраженным психомоторным возбуждением и судорожным синдромом, а у его сестры отмечались лишь единичные эпилептиформные приступы при нормальном интеллекте.

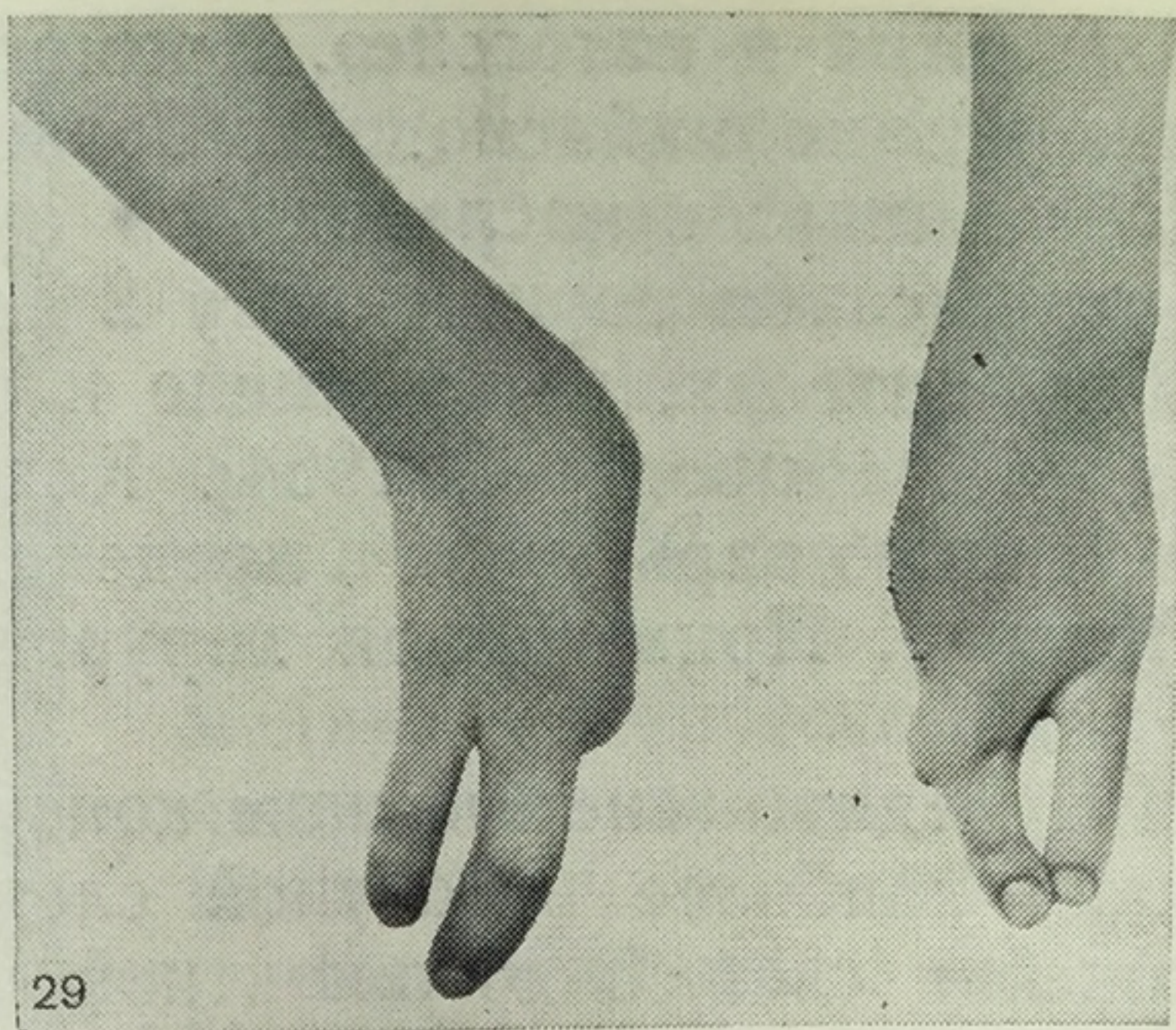
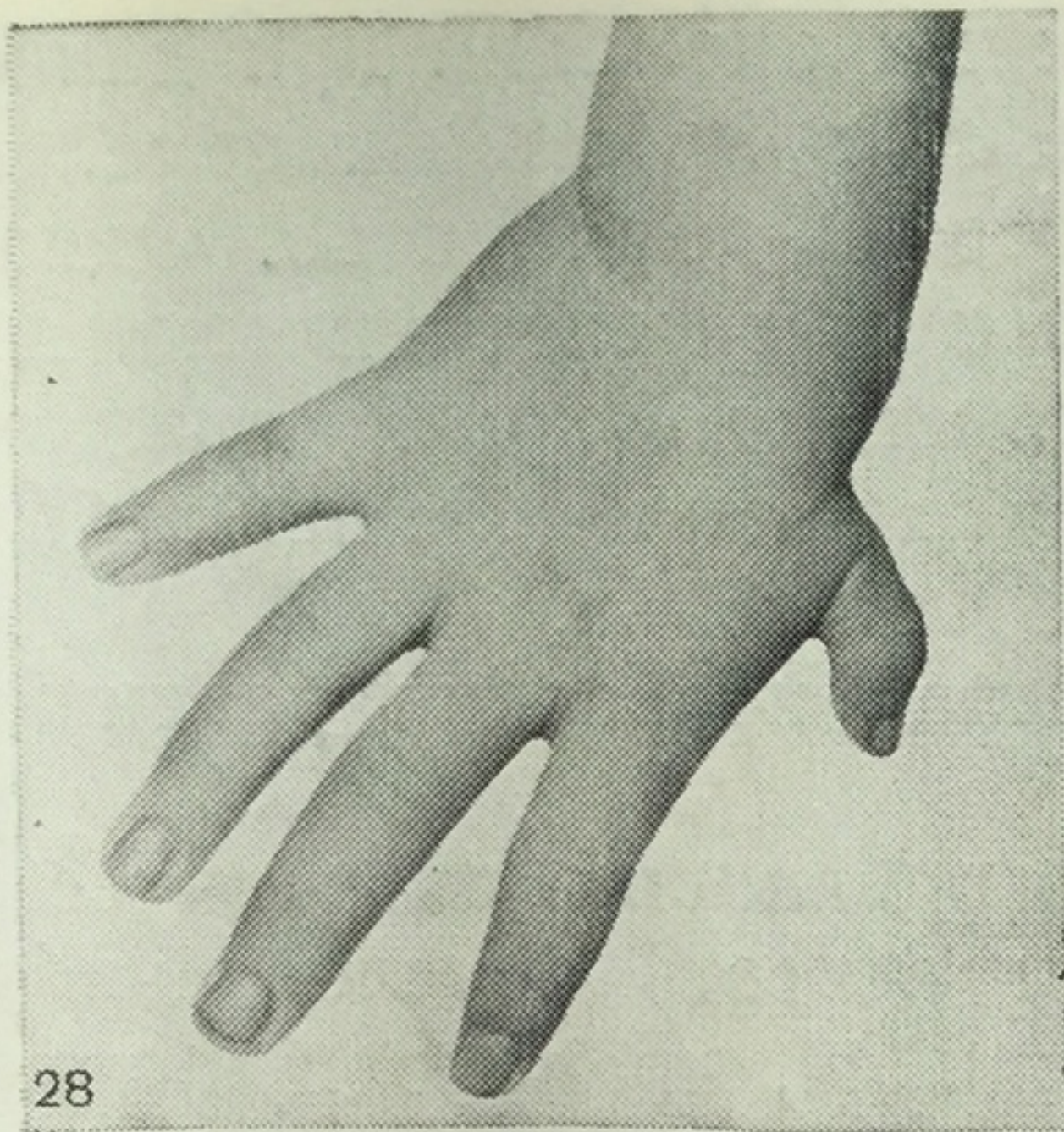


Рис. 28. Синдром подколенного птеригиума. Типичное недоразвитие большого пальца руки.
Рис. 29. ЕЕС-синдром. Эктродактилия кистей.
Рис. 30. ЕЕС-синдром. Стопы больного.



Этиология и патогенез. Дефект вызывается аутосомно-доминантным геном с неполной пенетрантностью. Экспрессивность гена также значительно варьирует.

По патогенезу синдром родствен группе заболеваний с поражением конечностей и производных эктодермы. Сюда относится также описанное выше поражение с подколенной птеригиальной складкой, аномалией пальцев и гениталий.

Лечение. Применяют хирургическую коррекцию дефекта, симптоматическую терапию при поражении ЦНС.

При **медико-генетическом консультировании** важно учитывать значительную частоту случаев с неполным проявлением мутантного гена. В наблюдаемой нами семье были поражены двое sibсов и дядя по линии отца. Отец не имел признаков заболевания. Описаны также разнополые полусибсы с данным синдромом [Lewis M., Pashayan H., 1981].

Ото-п
Вперв
звание
венны
3 пора
тальн
Кл
прово
репа
разом
выступ
гиперт
аном
ренны
гипопл
Кр
систем
тераль
радиус
синус
и др.
ограни
сустав
Ум
лишь
бочно
кой ра
Эт
у мал
Встреч
но гор
На
сивное
число
ность
сивнос
левани
ней ст
Ле
менени
Пр
диль и
ния, к
Синдр
Сино
5 Заказ

Ото-палато-дигитальный синдром

Впервые описан Н. Тауби в 1962 г. у одного больного под названием «генерализованные скелетные дисплазии с множественными аномалиями». В. Dudding и соавт. (1967), описав 3 пораженных мальчиков, обозначили его как «ото-палато-дигитальный синдром». Частота синдрома неизвестна.

Клиническая картина. Основные симптомы: снижение слуха проводящего типа, расщелина неба, своеобразие строения черепа и лица и множественные аномалии скелета, главным образом пальцев. В строении черепа обращают на себя внимание выступающий лоб и затылок, так называемое лицо боксера — гипертелоризм, широкое плоское переносье, маленький рот, аномалия роста зубов. Пальцы кистей с укороченными расширенными концевыми фалангами, удлинен II палец стопы, есть гипоплазия ногтей. Больные отстают в росте.

Кроме того, встречаются различные аномалии костной системы, часто диагностируемые лишь рентгенологически: латеральное отклонение малоберцовой кости, дисплазия головки радиуса, воронкообразная грудь, недостаток пневматизации синусов, отсутствие лобных пазух (у более старших детей) и др. У некоторых детей отмечен врожденный вывих бедра, ограничение подвижности коленных, локтевых и лучезапястных суставов.

Умственная отсталость, как правило, неглубокая, отмечена лишь у части больных. Она может быть диагностирована ошибочно у больных со снижением слуха и значительной задержкой развития речи.

Этиология и патогенез. Синдром описан главным образом у мальчиков, в том числе у некоторых sibсов в одной семье. Встречаются проявления заболевания и у лиц женского пола, но гораздо более легкие [Gall J. et al., 1972].

Наиболее вероятным считается сцепленное с полом рецессивное наследование, хотя для окончательного заключения число описанных случаев недостаточно. Не исключена возможность аутосомно-доминантного наследования с разной экспрессивностью у лиц разного пола. Что касается патогенеза заболевания, то, несомненно, действие гена осуществляется на ранней стадии внутриутробного развития (в первом триместре).

Лечение. Хирургическая коррекция расщелины неба. Применение слухового аппарата.

При **медико-генетическом консультировании** следует исходить из гипотезы сцепленного с полом рецессивного наследования, которая считается наиболее вероятной.

Синдром Галлермана—Штрайфа

Синонимы: окуло-мандибуло-фациальная дисплазия с гипотрихозом, дисцефалия с врожденной катарактой и гипотрихозом.

Как самостоятельное заболевание впервые выделено N. Halperman в 1948 г. Ранее данное поражение описывалось как вариант прогерии и мандибуло-фациального дизостоза Франческетти.

Частота заболевания неизвестна. В литературе описано не менее 70 наблюдений.

Клиническая картина. Больные имеют специфическое лицо с тонким загнутым носом, маленьким ртом и подбородком. Склеры синеватые, микрофтальм и врожденная катаракта.

Череп обычно брахицефальной или скафоцефальной формы, уши низко посажены. Кожа на носу красновато-цианотичная, атрофична. На теле имеются кофейные пятна, на голове участки алопеции, плохой рост волос, на теле гипотрихоз. Аномалии глаз включают, помимо катаракты и микрофтальмии, косоглазие и нистагм. Отставание в росте пропорциональное. Трубчатые кости тонкие, встречается деформация шейных позвонков.

Умственная отсталость имеется в небольшой части случаев. Среди проанализированных M. Suzuki и соавт. (1970) 58 описанных в литературе больных интеллектуальное снижение отмечено у 9 (15,5%). Умственная отсталость от умеренной до глубокой. Случаи с олигофренией описаны и другими авторами [Nevin N. et al., 1974].

Этиология и патогенез. Этиология неизвестна. Наряду со спорадическими случаями описаны пораженные сибсы и конкордантные близнецы. Некоторые авторы предполагают роль доминантного гена с варьирующей экспрессивностью [Nevin N. et al., 1974]. Хромосомных аномалий не отмечено.

Лечение. Больные нередко нуждаются в хирургической коррекции глаз и зубов.

При медико-генетическом консультировании следует в спорадических случаях исходить из гипотезы свежей доминантной мутации.

Синдром Ваарденбурга

Впервые синдром описан P. Waardenburg в 1951 г. Однако ранее D. Klein описал сходное, но все-таки несколько отличающееся поражение, при котором, кроме основной симптоматики, была и патология конечностей.

В литературе до сих пор обсуждается вопрос, являются ли эти формы одним заболеванием с различиями, обусловленными экспрессивностью мутантного гена, или синдромы Ваарденбурга и Клейна — генетически различные дефекты.

К настоящему времени имеются описания случаев синдрома в разных странах и в разных этнических группах. Довольно значительна частота синдрома в Южной Австралии, где прослежен эффект родоначальника. Нередко синдром диагностируется и в популяции нашей страны.

Рис. 31.
мом Ваарденбурга.

Средняя частота
2%, встречается
новорожденных.

Клиническая картина
рационально
дужки.

Телесные
носа и
пораженные
шиеся
(один
цвета
явить
свою

проявления
носа —
ки — у
давшие
тех же
заболе
у 20%

Кроме
гипер-
ного д
эти д
имеет
крылья

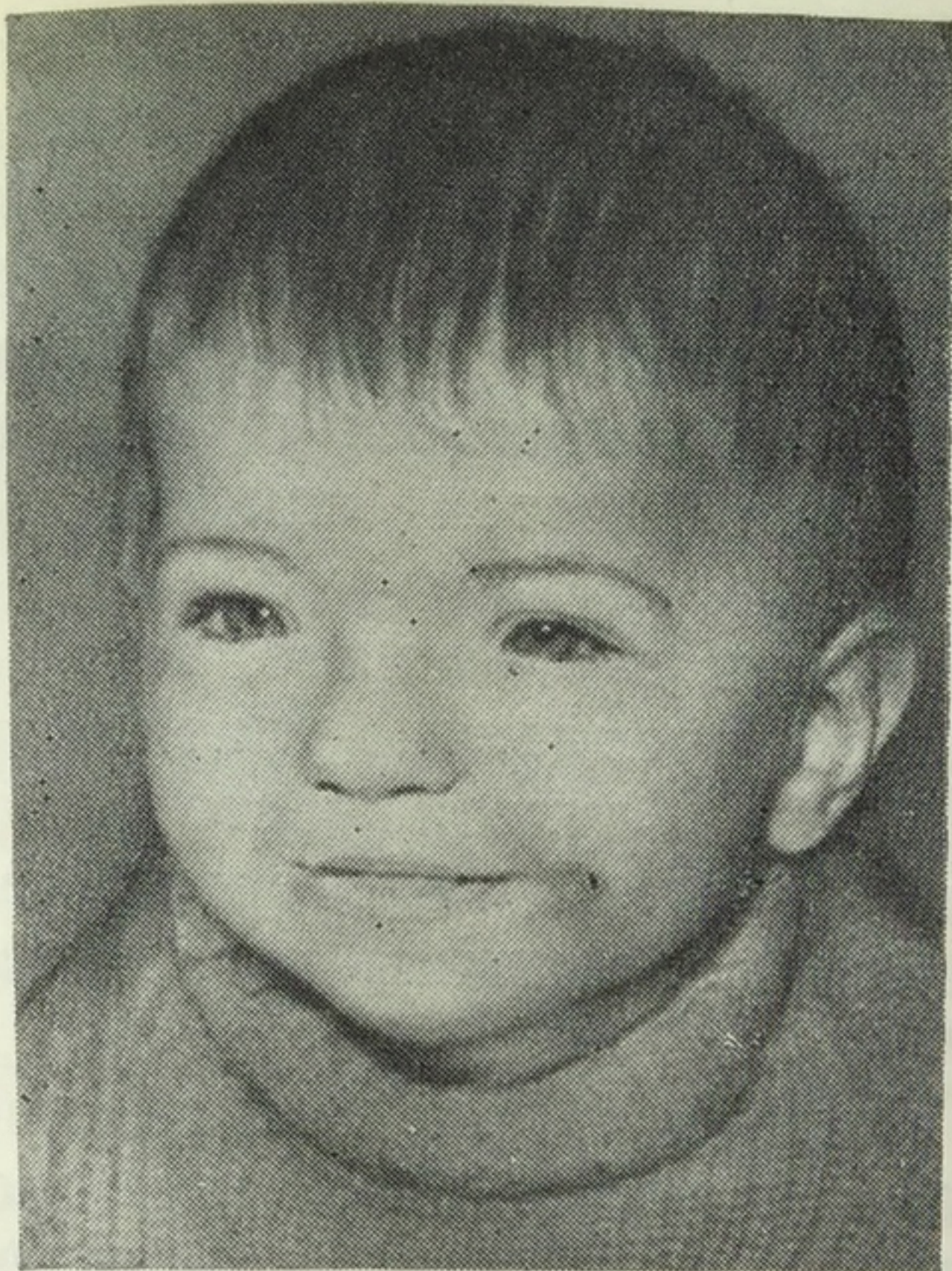


Рис. 31. Лицо ребенка с синдромом Ваарденбурга. Выражен телекант.



Рис. 32. Синдром Ваарденбурга.

Среди всех случаев врожденной глухоты синдром составляет 2%, его популяционная частота равна приблизительно 1 : 40 000 новорожденных.

Клиническая картина. Признаки синдрома: телекант (латеральное смещение внутреннего угла глаза), гетерохромия радужки, седая прядь над лбом и врожденная глухота.

Телекант в сочетании с широкой и приподнятой спинкой носа и сросшимися бровями создает весьма своеобразный облик пораженных — «греческий профиль». Очень характерны сросшиеся брови (рис. 31, 32). Радужки либо различно окрашены (один глаз голубой, другой карий), либо имеется сектор иного цвета в одной из радужек. У больных очень редко можно выявить весь набор типичных признаков: каждый симптом имеет свою степень экспрессивности. С наибольшим постоянством проявляется телекант — у 99% носителей гена, широкая спинка носа — 75%, сросшиеся брови — у 45%, гетерохромия радужки — у 25%, седая прядь или ранняя седина — у 17% наблюдавшихся носителей гена [Rugel S., Klatz E., 1965]. По данным тех же авторов, основной и в отличие от других проявлений заболевания весьма тяжелый синдром — глухота выявляется у 20% носителей мутантного гена.

Кроме указанных признаков, у больных иногда есть участки гипер- и депигментации на коже, пигментные изменения глазного дна. Седая прядь бывает уже у новорожденного, но затем эти депигментированные волоски часто исчезают. Нос часто имеет не только приподнятую спинку, но и гипоплазию крыльев.

При форме заболевания, описанной D. Klein, имеется, помимо указанных изменений лица и нарушений пигментации, искаженное формирование скелета и мышц верхних или нижних конечностей (иногда и тех, и других). Патология конечностей включает такие аномалии, как гипоплазия кистей и мышц, ограничение подвижности локтевых, лучезапястных и межфаланговых суставов, слияние отдельных костей запястья и плюсны.

Снижение слуха при этом заболевании врожденное, воспринимающего типа, связанное с атрофией преддверно-улиткового органа (кортиева орган) [Fisch B., 1959]. Глухота часто односторонняя, но может быть и двусторонней. В некоторых случаях пороги слуховой чувствительности повышены только на низкие частоты [Hageman M., 1981].

Клиническая картина данного синдрома при полной или почти полной выраженности не оставляет сомнений в диагнозе. Однако неполная экспрессивность гена у каждого из пораженных приводит к тому, что окончательный диагноз во многих случаях может быть установлен только при обследовании нескольких членов семьи.

Умственная отсталость, как правило, нехарактерна для данного синдрома, но встречается чаще, чем в популяции.

Описаны больные с микроцефалией и выраженным интеллектуальным дефектом [Goadmen R., 1981]. Следует также отметить, что своеобразная диспластичность в сочетании с глухотой у маленьких детей часто приводит к ошибочной диагностике психического недоразвития.

Этиология и патогенез. Поражение вызывается аутосомно-доминантным геном с высокой пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью.

Патогенез заболевания неясен. Высказывается предположение о нарушении миграции и дифференцировки клеток гребешка нервной трубки [Klein D., 1981]. Нарушение пигментации имеет в своей основе отсутствие меланоцитов с клетками Лангерганса.

Глухота вызвана нарушениями спирального (кортиева) органа с атрофическими изменениями в спинальном узле и слуховом нерве.

Лечение. В некоторых случаях показана косметическая хирургия телеканта. Лечение глухоты неэффективно.

При **медико-генетическом консультировании** следует учитывать вероятность проявления тяжести симптомов: аномалий конечностей, умственной отсталости, глухоты, причем высокий риск имеет только глухота. Большинство авторов приводят данные о 20% экспрессивности этого признака, но есть мнения и о более высоком проценте глухоты у носителей данной мутации. M. Hageman (1981) при обследовании 52 пораженных выявил 42% лиц с нарушением слуха. Автор полагает, что существует две формы заболевания: со смещением внутреннего угла гла-

за (телекантом) и без такового. Первая форма сопровождается нарушением слуха в 25% случаев, а при второй (50% наблюдений) снижение слуха значительно меньше. Эти данные нуждаются в подтверждении. Даже исходя из минимальных цифр пенетрантности глухоты, риск ее наследования потомством больных с синдромом Ваарденбурга следует считать равным 10%.

Приводим кратко одно из типичных наблюдений.

Пробанд — девочка 14 лет, находилась на стационарном лечении с диагнозом: эпилепсия, изменения личности по эпилептическому типу. Судорожные пароксизмы были единичными и только в раннем возрасте. Отмечаются выраженные трудности поведения в школе и дома, по поводу чего девочку неоднократно госпитализировали. Интеллект не снижен.

Направлена на консультацию в медико-генетическое отделение врачом, обратившим внимание на особенности строения лица.

У больной своеобразное лицо с телекантом, широкой спинкой носа, сросшимися бровями. Короткие и узкие глазные щели. Гетерохромия радужки левого глаза: на фоне коричневого пигмента светло-голубой сектор. На лбом небольшая прядь обесцвеченных волос. Снижения слуха не отмечается. При неврологическом обследовании патологии не выявлено.

Мать пробанда 40 лет. Имеет высшее образование, товаровед. В строении лица те же особенности: телекант, сросшиеся брови, широкая спинка носа. Волосы совершенно седые (с 20 лет быстро поседела). Гетерохромии радужек нет, глаза темно-карие. С детства плохо слышит на одно ухо. Отоларинголог диагностировал отосклероз, по поводу чего назначена операция.

Дед пробанда по линии матери погиб на фронте. Имел седую прядь волос и разно окрашенные радужки, снижения слуха не отмечалось. На фотографии определяется заметный телекант.

Его сестра была глухонемой с рождения. Более подробных сведений о ней нет, так же как и о других родственниках деда по линии матери пробанда.

Сестра пробанда, 8 лет, никаких признаков синдрома не имеет.

Таким образом, есть основания считать по крайней мере 4 лиц этой родословной носителями мутантного гена; 2 из них имели снижение слуха.

Диагностирование синдрома Ваарденбурга позволило предотвратить ненужную операцию у матери пробанда, так как поражение слуха при данном синдроме имеет иной генез (не склерозирование слуховых косточек).

Связь синдрома Ваарденбурга с патологическими нарушениями психики у пробанда остается неясной, но вполне вероятной. По-видимому, возможно сочетание синдрома с патологией ЦНС, тем более что других причин эпилепсии у пробанда не выявлено.

Синдром Мебиуса

Синонимы: врожденная лицевая диплегия, врожденная аплазия ядер, врожденный окуло-фациальный паралич, синдром Белла.

Впервые это заболевание описано в конце XIX века. Частота синдрома неизвестна. Всего в настоящее время опубликовано около 150 случаев.

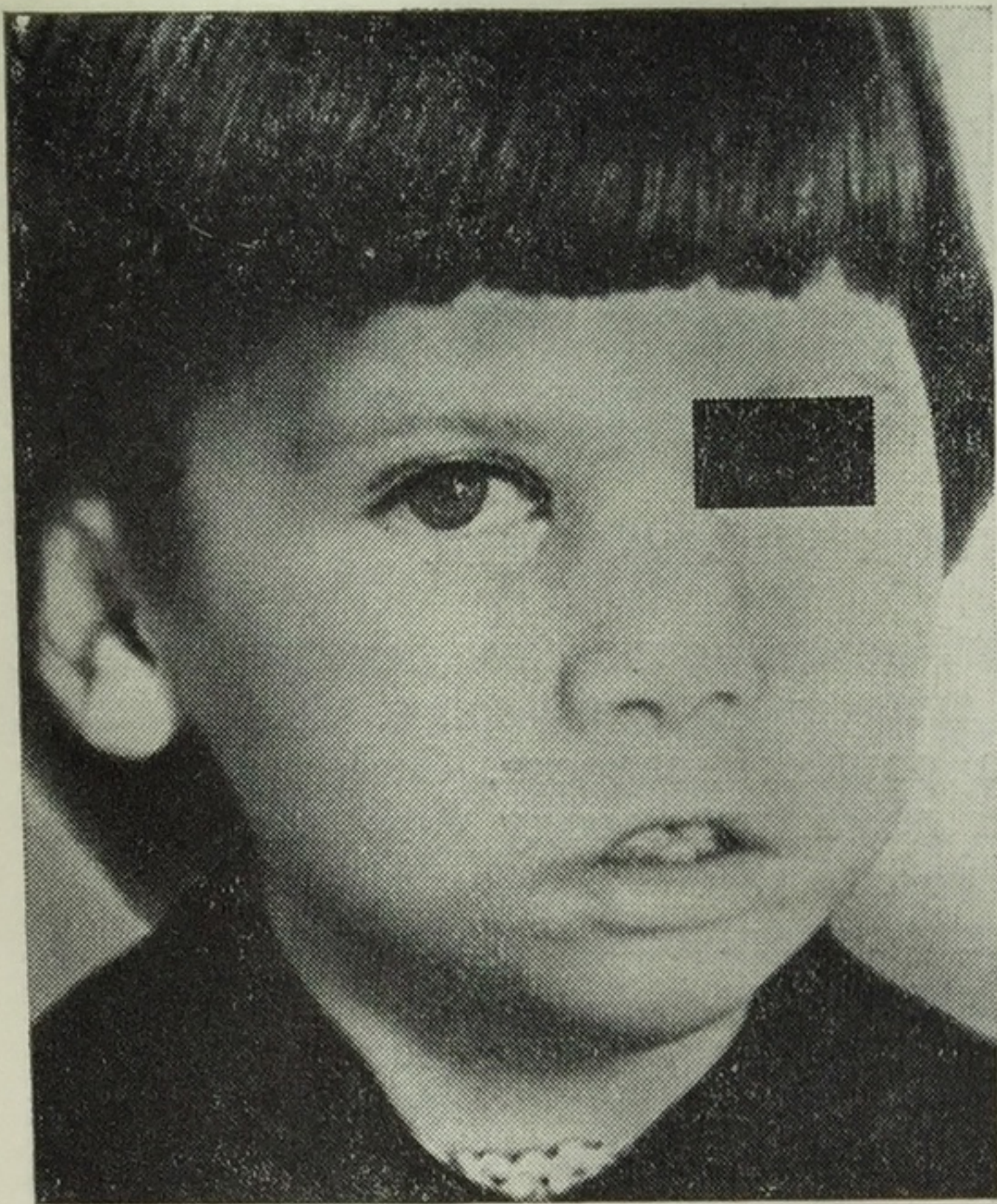


Рис. 33. Синдром Мебиуса (двусторонняя лицевая диплегия). Ребенок 12 лет.

Клиническая картина. Основная, опорная для диагноза симптоматика обусловлена врожденным непрогрессирующим поражением ядер VI и VII пар черепных нервов.

При двустороннем врожденном параличе лицевого и отводящего нервов лицо ребенка маскообразное, без улыбки, с опущенными углами рта, открытыми неподвижными глазами (рис. 33). Родители обычно обращаются к педиатру в связи с проблемой кормления грудного ребенка, так как резко затруднено сосание.

Значительно реже бывает односторонняя недостаточность черепной иннервации с характерной асимметрией лица.

Среди других симптомов очень часто встречаются врожденные аномалии конечностей (косолапость, синдактилия, брахидактилия), аплазия или гипоплазия групп мышц, особенно грудных. Отмечаются деформация ушных раковин, микрогнатия, гипертелоризм, врожденные пороки сердца.

Умственная отсталость встречается приблизительно у 10% больных, ее глубина различна. У маленького ребенка умственная отсталость нередко подозревается ошибочно, так как неподвижность лица, отсутствие улыбки и смеха принимаются за эмоциональную вялость, свойственную детям с психическим недоразвитием.

Среди 4 наблюдавшихся нами детей 3 имели глубокое психическое недоразвитие. У 2 из этих детей была микроцефалия. Во всех случаях, сопровождающихся умственной отсталостью, характерная для синдрома Мебиуса симптоматика нарушения черепной иннервации сочеталась с пороком развития конечностей — одно- или двусторонней косолапостью. У ребенка с нормальным интеллектом поражение затрагивало только ядра VI и VII пар черепных нервов.

Это же отмечается и в литературе: при вовлечении в структуру дефекта врожденного порока конечностей вероятность умственной отсталости резко возрастает [Koch J., 1970].

Этиология и патогенез. Синдром встречается главным образом спорадически, хотя имеются описания родословных с доминантной передачей в нескольких поколениях [Becher-Kristensen F., Lund H., 1974, и др.].

Всего в литературе описано 11 родословных с доминантной передачей дефекта, в том числе семья с 46 пораженными в

6 поколения [Van der Veil, 1957]. В этих семьях наследовалась только основная симптоматика синдрома Мебиуса — паралич VI и VII пар черепных нервов. Случаи сочетания с другими аномалиями развития, как правило, бывают спорадическими.

В отношении патогенеза заболевания имеются два предположения: первое объясняет симптоматику первичной дегенерацией или аплазией ядер, главным образом VI и VII пар черепных нервов, второе — первичным поражением мезодермального ростка со слабостью лицевых и глазных мышц и вторичной атрофией ядер. Это предположение исследователи обосновывают тем, что нельзя представить такой период в эмбриогенезе, когда может развиваться одновременно поражение ядер черепных нервов и конечностей, что нередко наблюдается при данном синдроме.

Патогенез умственной отсталости остается неясным.

Лечение. Показана своевременная коррекция нарушений речи, особенно потому, что большинство детей не являются умственно отсталыми. Функция пораженных ядер с возрастом не восстанавливается.

При **медико-генетическом консультировании** следует учитывать возможность доминантной передачи дефекта. Очень важна дифференциальная диагностика с врожденной формой миотонической дистрофии (см. ниже), которая, как правило, является унаследованным заболеванием.

Ангидротическая эктодермальная дисплазия

Синоним: синдром Криста — Сименса.

Синдром известен очень давно. Впервые в 1848 г. John, Themen описали 2 больных с недоразвитием кожи, волос и зубов. В 1875 г. Чарльз Дарвин описал семью индусов, в которой 10 лиц мужского пола в 4 поколениях страдали сходным заболеванием. Он отметил передачу болезни здоровыми дочерьми пораженных только сыновьям, но не дочерям.

В отечественной литературе впервые синдром подробно описали в 1927 г. М. Ф. Рябов, Е. Ф. Яницкая.

Частота синдрома мало известна, очевидно, она различается в разных регионах. В литературе имеются данные более чем о 300 случаях заболевания.

Клиническая картина. Основные симптомы заболевания: отсутствие потоотделения, сопровождающееся нарушением терморегуляции, гиподонтия, гипотрихоз и своеобразие строения лица.

Лица больных обозначаются в литературе термином «ангидротический faciес»: запавшая средняя часть лица, седловидный нос, выступающие лоб и супраорбитальные дуги, толстые губы (рис. 34).

Ушные раковины сформированы неправильно, с заостренным верхним краем («уши сатира»).



Рис. 34. Ангидротическая эктодермальная дисплазия. Ребенок 3 лет.

Кожа у больных очень сухая. Отсутствие потоотделения вследствие недоразвития потовых желез ведет к гипертермии при повышении температуры окружающей среды и при любых, даже легких, заболеваниях. Это самый тяжелый и опасный симптом ангидротической эктодермальной дисплазии.

Волосистой покров на теле почти отсутствует, брови и ресницы очень редкие или отсутствуют. На голове волосы тонкие, редкие, нередко имеется полное или частичное облысение. Недоразвитие сальных желез — еще одна причина очень большой сухости кожи и волос.

Постоянный симптом — дефект зубов. Верхние и нижние

резцы часто шиповидные, боковые резцы уменьшены.

У больных отмечается также гипоплазия слизистых оболочек, что сопровождается частыми респираторными заболеваниями, кишечными нарушениями, стоматитами, хроническим ринитом и ларингитом. Голос низкий, хриплый. Часто имеются дистрофия ногтей, нерезко выраженный гиперкератоз ладоней и подошв.

Умственная отсталость наблюдается редко, так как первичного поражения нервной системы здесь, как правило, не бывает. Однако гипертермия в раннем возрасте может иногда сопровождаться поражением головного мозга, следствием которого бывают судорожный синдром и интеллектуальное недоразвитие [Jaeken J. et al., 1971]. Мы также наблюдали подобное поражение.

Помимо этого, дети с ангидротической эктодермальной дисплазией нередко попадают к психиатрам и невропатологам в связи с временной соматогенной задержкой психического развития и невротическими расстройствами. Повторные респираторные заболевания, кишечные расстройства, перегревание, постоянный дискомфорт, вызванный резкой сухостью кожи, часто с ее вторичными изменениями, — все это замедляет психическое развитие у маленьких детей и обуславливает у них расстройства астеноневротического круга. Дети, как правило, раздражительны, капризны, часто нарушается сон, возникает энурез.

Появляется двигательное беспокойство, присоединяются тики, патологические привычные действия (сосание пальцев, раскачивание и т. п.).

Пат
тологи
или а
волоса
коллаг
Заб
мутаци
Х-сцеп
ков.

Одн
копия
ным ге
даже с
нополы

Мут
действи
ного р
ции, не
тается
мутант
известн

К. Р
о том,
эктодер
фект. Б
пораже
мально

Леч
важна,
перегре

В д
зубов,
рекоме
метичес

При
диффер
цессивн
много ч
кость.

формы
Основна
молочни
теле, а
и морш
отпечат
разрыв

При
что суц
ляемые

Патологическая анатомия, этиология и патогенез. При гистологическом исследовании кожи обнаруживают гипоплазию или аплазию потовых и сальных желез. Недоразвиты также волосяные фолликулы. Соединительная ткань дермы обеднена коллагеновыми и эластическими волокнами.

Заболевание в большинстве случаев обусловлено генной мутацией, локализованной в X-хромосоме, т. е. наследуется как X-сцепленный рецессивный дефект, поражая только мальчиков.

Однако можно считать доказанным, что существует и генотипия данного синдрома, обусловленная аутосомно-рецессивным геном, так как описаны случаи заболевания у женщин и даже семьи с одинаково выраженной картиной дефекта у разнополых сиблингов.

Мутантный ген (гены) при данном синдроме проявляет свое действие во внутриутробном периоде. Точный срок эмбрионального развития, в который реализуется действие данной мутации, неизвестен, но все же наиболее вероятным периодом считается интервал между 8-й и 16-й неделями. Продукт действия мутантного гена и его патогенетические механизмы точно неизвестны.

К. Н. Суворова, А. К. Антоньев (1977) высказывают мнение о том, что при этом заболевании не только нарушено развитие эктодермы, но скорее всего есть и соединительнотканый дефект. В пользу этого говорят данные последних десятилетий о поражении (наряду с эктодермой) также и органов мезодермального происхождения — костей, легких, кишечника.

Лечение. Ранняя диагностика синдрома заболевания очень важна, так как она помогает предохранять ребенка от опасного перегревания.

В дальнейшем необходимы своевременное протезирование зубов, правильная профессиональная ориентация. Дерматологи рекомендуют также массаж и систематическое применение косметических масок.

При **медико-генетическом консультировании** необходима дифференциальная диагностика X-сцепленной и аутосомно-рецессивной форм. Важно помнить, что первая встречается намного чаще, чем вторая, представляющая казуистическую редкость. Кроме того, у женщин — носительниц X-рецессивной формы постоянно можно отмечать микропризнаки заболевания. Основная из них — частичная адентия (нередко сохраняются молочные зубы), гипоплазия молочных желез и гипотрихоз на теле, а также резко повышенная складчатость кожи ладоней и морщинистость век, сниженное потоотделение. При анализе отпечатков ладоней можно выявить очаговую деформацию и разрывы папиллярных линий.

При консультировании семьи нужно принимать во внимание, что существуют слабо выраженные, abortивные формы, выявляемые только при внимательном направленном осмотре.

Приводим описание наблюдавшегося нами больного с синдромом Криста—Сименса и тяжелым поражением мозга.

Мальчик 3 лет поступил с жалобами на приступы судорог, плохую речь, ночное недержание мочи. Родители молодые и здоровые. В семье еще дочь 10 лет, здорова. Беременность третья, протекала нормально, но роды на месяц раньше срока. Масса тела при рождении 2400 г, длина 45 см. Раннее развитие было задержано: голову стал держать с 3 мес, сидеть — с 10 мес, ходить — с 1 года 10 мес. Зубы появились только с 1 года 8 мес. В родильном доме у ребенка отмечались беспричинные подъемы температуры до 38—39 °С, несколько раз перенес пневмонию, в связи с чем в возрасте с 6 до 9 мес находился в больнице, где температура поднималась до 42 °С, лихорадка сопровождалась судорогами и потерей сознания; 3 сут ребенок был в реанимационном отделении; с года страдает хроническим гнойным отитом.

С 1 года 2 мес при повышении температуры постоянно стали возникать озноб и рвота, а затем приступы судорог с потерей сознания.

С этого времени непрерывно получал противоэpileптические препараты, но без заметного эффекта. С 3 лет приступы изменились: появились «кивки», до нескольких десятков в день.

По физическому развитию ребенок от возрастной нормы резко не отстает. Лицо своеобразное: с маленьким заостренным носом и плоским переносьем, полными яркими губами, выступающим лбом. Кожа светлая, сухая, на теле волос практически нет, на голове волосы тонкие, редкие; брови и ресницы очень редкие. Кожа век очень тонкая, сморщенная, вокруг рта трещины. Зубов только 2 — шиповидные боковые резцы верхней челюсти. Потоотделение отсутствует.

Неврологическое обследование очаговых изменений не выявило. На глазном дне округлый белый, четко очерченный очажок. На рентгенограмме черепа черты открытой гидроцефалии в стадии компенсации. ЭЭГ: на фоне умеренных диффузных изменений электрической активности головного мозга резидуально-органического характера сниженный порог судорожной готовности подкорковых структур. На эхоэнцефалограмме определяются только нерезкие признаки гидроцефалии.

Оториноларинголог выявил двусторонний хронический средний отит, аденоидные вегетации, тугоухость III степени (небольшое снижение слуха на высокие частоты).

Психическое состояние: ребенок ласковый, доверчивый. Речь очень невнятна, с носовым оттенком. Говорит короткими фразами, чаще использует жесты. Знает некоторые цвета, но нечетко, счет только в пределах 3 на конкретном материале.

Самостоятельно ест, одевается. С детьми играть практически не умеет. По малейшему поводу дает аффективные вспышки. К игрушкам и книжкам интереса не проявляет, вял и бездеятелен.

В отделении отмечались «кивки» по 2—3 приступа ежедневно. Противосудорожными препаратами снять приступы не удалось.

У матери больного выявлены микропризнаки данного синдрома: наличие одного молочного зуба (II верхний резец слева). Кроме того, у нее очень слабо выражен волосяной покров на теле, редкие брови и ресницы, характерное для данного заболевания строение рта с полными губами. Ладони морщинистые, высокая частота разрывов папиллярных линий.

Данное наблюдение позволяет говорить об умственной отсталости, патогенетически связанной с основным заболеванием вторичными механизмами; оно обусловлено постнатально развившимися симптомами основного заболевания, в данном случае гипертермической энцефалопатией.

Первые судороги у ребенка возникли при гипертермии, сопровождались очень тяжелым состоянием, требовавшим реанимационных мероприятий. В дальнейшем поражение мозга

имело
ческого
ной ум
эпилепт

При
еще ра
димости
стики
дермал
дупреж
раннем
последо

**Синдро
расщел**

Данное
ся к гр
щих ор
ну, т. е
и неба.

(1971)
ты оро
ется с
ляют со
ные пор

Пом
мульти
мы наб
ную фо
лица.

Его
радичес

Кли
той ра
(или) п
выраже

Сред
смещен
рост во
Повыше
ны слу

криптор
Умств
во всех
выраже
ную ото
рушени
отсталос

имело черты стойкого органического нарушения с выраженной умственной отсталостью и эпилептиформным синдромом.

Приведенное наблюдение еще раз подчеркивает необходимость своевременной диагностики ангидротической эктодермальной дисплазии для предупреждения перегрева в раннем возрасте с тяжелыми последствиями.

Синдром срединной расщелины лица

Данное поражение относится к группе пороков, включающих оро-фациальную расщелину, т. е. расщелину лица, губы и неба. R. Gorlin и соавт.

(1971) насчитывают более 100 синдромов, включающих варианты оро-фациальной расщелины, большая часть которых сочетается с другими аномалиями. Большинство этих форм представляют собой наследственные моногенные или мультифакториальные поражения.

Помимо хорошо известных и часто встречающихся пороков мультифакториального генеза — расщелины губы и (или) неба, мы наблюдали у умственно отсталых детей как самостоятельную форму так называемый синдром срединной расщелины лица.

Его этиология остается неясной, он встречается только спорадически.

Клиническая картина: гипертелоризм в сочетании со скрытой расщелиной черепа, срединной расщелиной носа, губы и (или) неба. Степень расщелины лица варьирует от нерезко выраженной до полного незаращения (рис. 35).

Среди других симптомов отмечали телекант (латеральное смещение медиальной части интраорбитальной ткани), низкий рост волос на лбу, причем линия роста волос спускается углом. Повышена частота липом и дермоидов в области лица, описаны случаи энцефалоцеле, встречаются дефекты конечностей, крипторхизм и др.

Умственная отсталость сочетается с данным синдромом не во всех случаях. Из 25 больных A. de Mager (1967) отмечает выраженный интеллектуальный дефект у 2 (8%) и пограничную отсталость у 3 (12%). При наличии дополнительных нарушений данный синдром чаще сопровождается умственной отсталостью, чем без них.

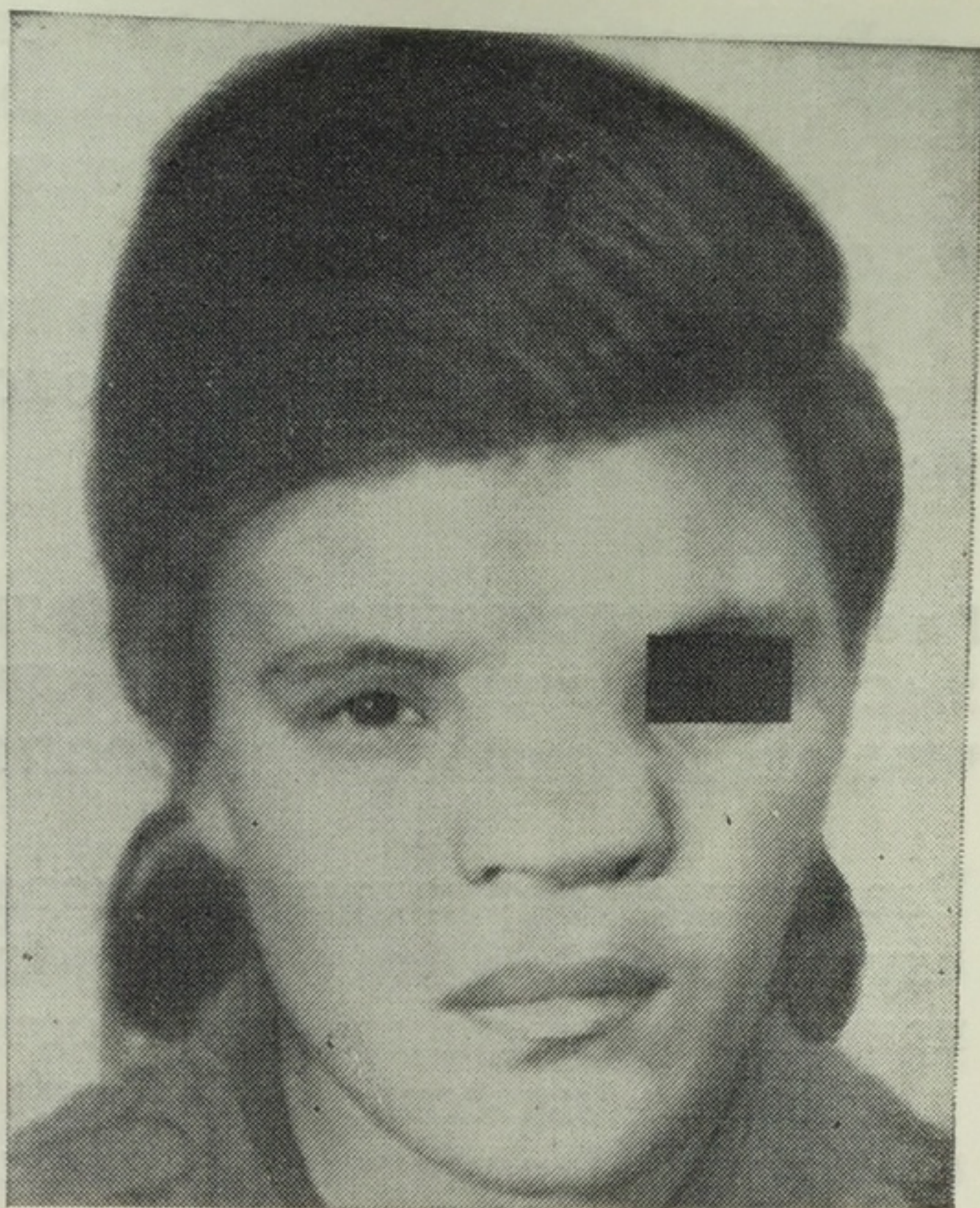


Рис. 35. Синдром срединной расщелины лица.

В патогенезе синдрома есть остановка развития, приводящая к сохранению эмбриональных пропорций лица.

Лечение. В последние годы с успехом применяется хирургическая пластика лица.

При медико-генетическом консультировании нужно помнить, что данных о повышенном риске для sibсов и детей пораженных нет.

Глава 2. ЭНДОКРИННО ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ФОРМЫ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ И СИНДРОМЫ С ВЫРАЖЕННЫМИ ЧЕРТАМИ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ

Различные варианты гормональной недостаточности как во внутриутробном, так и в постнатальном периоде могут быть причиной умственной отсталости.

Хорошо известно, что гормональный дисбаланс у женщин во время беременности оказывает тератогенное воздействие, вызывая самые разнообразные, главным образом неспецифические, нарушения у плода. Наряду с этим гормональная недостаточность организма ребенка также нередко ведет к раннему интеллектуальному недоразвитию. Типичен и широко известен врожденный гипотиреоз. Среди других патогенных факторов, которые бывают следствием различных нарушений эндокринного аппарата и вызывают тяжелую энцефалопатию, в первую очередь следует назвать гипогликемию.

Кроме эндокринных заболеваний и тератогенного влияния гормонального дисбаланса во внутриутробном периоде, с умственной отсталостью связана группа специфических, нозологически самостоятельных наследственных синдромов, при которых первичных эндокринных нарушений не выявляется, но симптоматика гормональной недостаточности в клинической картине есть. Она играет весьма существенную роль при установлении точного диагноза.

В данной главе, кроме гипотиреоза как типично эндокринно обусловленной формы умственной отсталости, описаны некоторые из этих синдромов. Если рассматривать эту группу заболеваний обобщенно, то их можно отнести к обширному разделу синдромов с умственной отсталостью и множественными врожденными аномалиями, т. е. к описанной выше группе.

Мы выделили их в отдельную главу лишь для того, чтобы клиницистам было легче ориентироваться при пользовании руководством, поскольку именно эндокринная симптоматика при этих синдромах выражена наиболее ярко.

Врожденный гипотиреоз

Несколько десятилетий назад кретинизм при аплазии или недостаточности функции щитовидной железы считался если не единственной, то во всяком случае одной из важнейших причин

умственной недостаточности. Выяснение причин этих форм патологии и успешная профилактика зоба с помощью добавления к пище йода в эндемических очагах резко сократили число подобных больных в развитых странах. Вместе с тем выяснилось, что нарушение обмена йода не всегда носит эндемический характер, а бывает обусловлено и другими причинами, в том числе и наследственными.

Врожденный гипотиреоз встречается довольно часто: частота всех его форм в целом составляет 1 : 3600—1 : 4000 новорожденных, т. е. это самое частое из тех нарушений, при которых обменный дефект приводит к развитию слабоумия в постнатальном периоде.

Клиническая картина врожденного гипотиреоза хорошо изучена. Первые симптомы могут появляться уже в родильном доме (приступы остановки дыхания, желтуха), но чаще развиваются в первые месяцы жизни.

Больные отстают в росте. Постепенно формируется их специфический вид: большой язык, запавшее переносье, грубые черты лица; кожа сухая, волосы ломкие, кисти и стопы широкие, короткие. Как правило, отмечаются запоры, брадикардия. Очень характерен желтовато-землистый цвет кожи (рис. 36).

Больные дети очень вялые: они часами могут лежать, не проявляя ни беспокойства при дискомфорте, ни интереса к окружающему.

Весьма существенную помощь в диагностике оказывает рентгенологическое исследование костей: зоны роста отстают столь резко, как ни при каком другом заболевании. В сыворотке крови часто (но не всегда) повышен уровень холестерина.

Диагностика гипотиреоза, как правило, несложна; во всяком случае, заболевание легко можно заподозрить. В сомнительных случаях показано пробное лечение тиреоидином (30—100 мг). При первичном гипотиреозе эффект лечения наступает очень быстро: исчезает серовато-бледная окраска кожи, повышается активность больного, падает масса тела в результате схождения отеков. В сыворотке снижается холестерин.

Умственная отсталость развивается без лечения почти при всех вариантах тиреоидной недостаточности. Обычно она довольно глубокая. При первичном гипотиреозе глубина интеллектуального недоразвития тесно коррелирует с недостаточ-

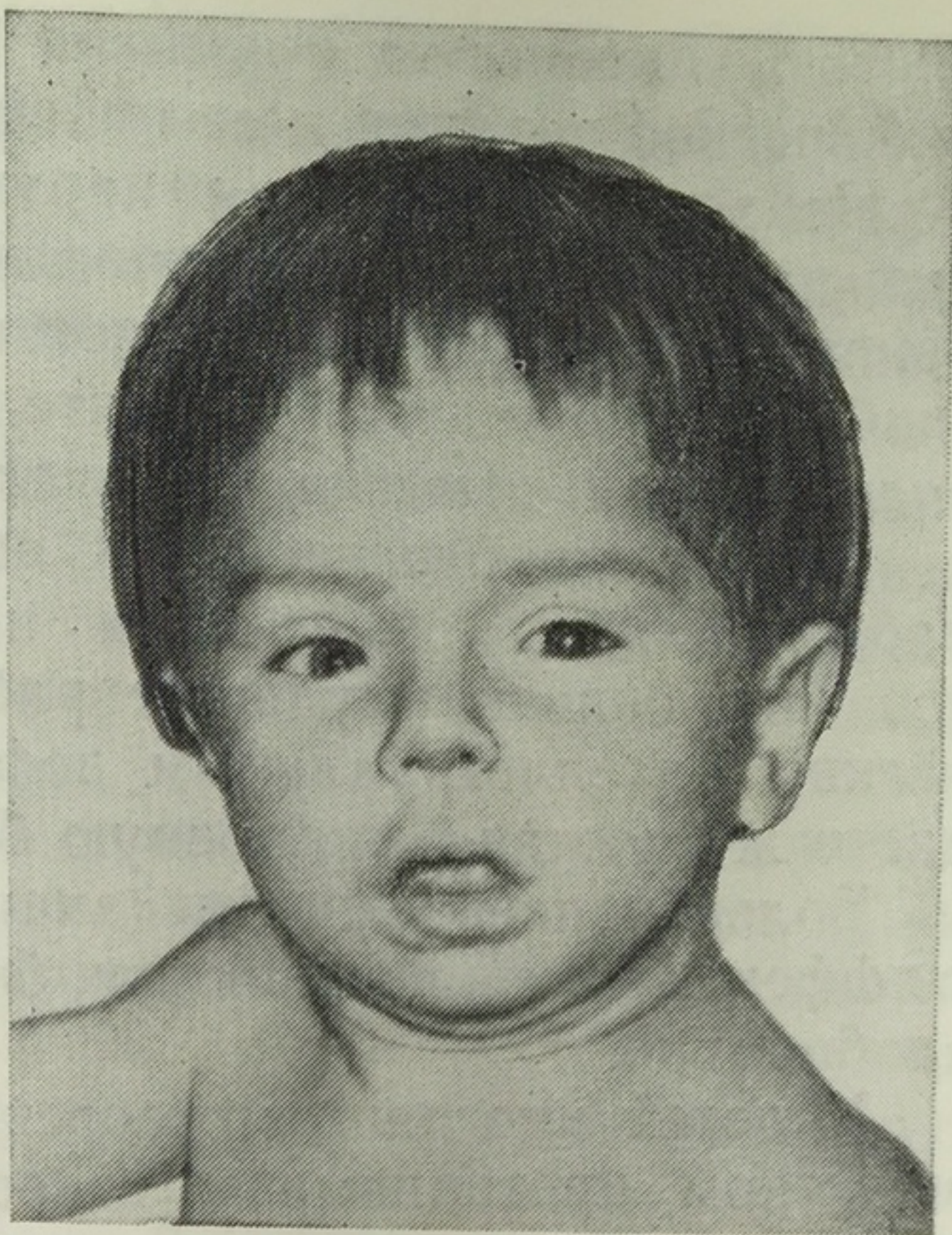


Рис. 36. Врожденный гипотиреоз. Ребенок 5 лет.

ностью тиреоидных гормонов и зависит от сроков начала специфической терапии и ее правильности.

Психопатологическая картина имеет особенности. У больных замедленность психических процессов сочетается с резкой двигательной заторможенностью, вялой мимикой. Характерны слабость побуждений к деятельности, вялость, инертность. Наряду с этим отмечаются пугливость, обидчивость.

Выражены расстройства памяти, особенно долговременной; наблюдается очень резкая истощаемость психических процессов, что сильно ухудшает работоспособность больных даже с легким интеллектуальным дефектом. Дети быстро утомляются, часто жалуются на головную боль.

Больным свойственны значительные колебания настроения с аффективными вспышками, беспричинной раздражительностью, злобностью.

У детей иногда отмечается патология, описанная при эндемическом кретинизме у взрослых: недостаточность контактов с окружающими, подозрительность к чужим, жадность, педантизм. Дети напоминают маленьких старичков. Однако подобная психопатологическая картина у детей с врожденным гипотиреозом наблюдается далеко не всегда. При наследственных формах эти особенности, как правило, выражены слабо или отсутствуют.

Патологическая анатомия, этиология и патогенез. Щитовидная железа может быть гипопластичной или вообще отсутствовать. У больных с зобом отмечается диффузная коллоидная гиперплазия щитовидной железы, сменяющаяся узловатой гипертрофией. В головном мозге описывают обеднение коры нейронами, атрофические изменения, нарушение архитектоники, расстройство миелинизации.

Врожденный гипотиреоз — типичный пример полиэтиологического заболевания. Кроме хорошо известной причины, связанной с недостатком йода в пище (эндемические формы), существуют нарушения, связанные с аутоиммунизацией ткани щитовидной железы у матери и вследствие этого с ее недоразвитием у плода.

В комплексе различных этиологических факторов врожденного гипотиреоза описаны наследственные нарушения обменных процессов — «ошибки метаболизма гормонообразования». К настоящему времени известно 6 вариантов таких наследственных дефектов обмена [Crome L., Stern L., 1972].

Все эти дефекты, как правило, приводят к компенсаторной гиперплазии щитовидной железы (зобные формы).

Наследственные дефекты обмена йода заключаются в нарушении образования и функции гормонов щитовидной железы на самых разных ступенях их метаболизма: существуют формы с нарушением захвата из крови неорганического йода щитовидной железой и его концентрации, с дефектом окисления неорганического йода и др.

Эти на
Есть д
наклоннос
роль в пр
встречаетс
кова Е. Ф.

В цело
нарушений
моделью с
торов и ге
обмена.

Лечение
чинать леч
этом, как
лость.

Началь
Каждую н
15 мг/сут,
точная доз
раста тире
150—200 мг

При леч
нее, умстве

Соматич
уже через 2
улучшается
функции. П
зателей слу
Наряду с т
действия, н
мозга (вита
и др.).

Для эфф
гипотиреозе
обследовани
нурию.

Используй
ление тирео
го при гипо
сниженным

Первый
больших зат
Для про
используютс
ге, как для т

Имеются
ные о резул
ге новорожд
[Fischer D. e

Эти нарушения наследуются аутосомно-рецессивно. Есть данные о том, что гетерозиготы имеют повышенную склонность к образованию зоба, что, по-видимому, играет роль в происхождении нетоксического зоба, который нередко встречается в популяции и чаще поражает женщин [Давиденкова Е. Ф., Либерман И. С., 1976].

В целом, как указывает V. McKusick (1969), разнообразие нарушений при поражении щитовидной железы может служить моделью системы взаимодействия генетических и средовых факторов и генетической гетерогенности наследственных дефектов обмена.

Лечение. Основой его является заместительная терапия. Начинать лечение тиреоидином надо как можно раньше. При этом, как правило, удастся предотвратить умственную отсталость.

Начальная доза у ребенка грудного возраста 10—15 мг/сут. Каждую неделю эту дозу следует повышать еще на 10—15 мг/сут, доводя до 45—60 мг/сут. Для ребенка 2—3 лет суточная доза достигает 75—150 мг. Детям более старшего возраста тиреоидин начинают давать по 30—40 мг/сут, доводя до 150—200 мг/сут.

При лечении, начатом во втором полугодии или еще позднее, умственную отсталость предотвратить не удастся.

Соматический эффект лечения отмечается очень быстро — уже через 2—3 нед. Появляется также эмоциональная живость, улучшается моторика, быстро налаживаются вегетативные функции. При контроле лечения тиреоидином в качестве показателей служат пульс, рост, активность, динамика окостенения. Наряду с тиреоидином применяются средства неспецифического действия, направленные на стимуляцию деятельности клеток мозга (витамины группы В, ноотропил, пирацетам, энцефабол и др.).

Для эффективной профилактики умственной отсталости при гипотиреозе во многих странах уже проводится скринирующее обследование всех новорожденных на этот дефект и фенилкетонурию.

Используются два радиоиммунологических метода: определение тиреотропного гормона гипофиза, концентрация которого при гипотиреозе резко увеличена, и тироксина (T_4) с резко сниженным уровнем.

Первый метод более специфичен, но одновременно требует больших затрат.

Для проведения скрининга новорожденных на гипотиреоз используются такие же образцы крови на фильтровальной бумаге, как для теста Гатри.

Имеются предварительные весьма обнадеживающие данные о результатах лечения больных, выявленных при скрининге новорожденных, если оно начато на 3—6-й неделе жизни [Fischer D. et al., 1979].

При медико-генетическом консультировании большие трудности вызывает дифференциальная диагностика наследственных и ненаследственных форм гипотиреоза. Основу этой дифференцировки составляют наличие или отсутствие ткани щитовидной железы, выделение так называемых зобных или незобных форм.

Однако компенсаторное развитие зоба при сохранности ткани щитовидной железы при врожденном гипотиреозе наступает довольно поздно — к 4—5-му году жизни. Кроме того, это может служить дифференциально-диагностическим признаком только при поздно диагностированных нелеченых случаях заболевания. При своевременном лечении зоб не развивается.

Для дифференциальной диагностики апластических форм гипотиреоза и форм, связанных с нарушением синтеза тиреоидных гормонов, может применяться исследование с радиоактивным йодом [Жуковский М. А., 1967].

Незобный кретинизм встречается в 3—4 раза чаще, чем зобные варианты гипотиреоза, и представляет собой гетерогенную группу заболеваний, в развитии которых роль генетических факторов, как правило, неясна. Наиболее частая причина незобного гипотиреоза — аплазия ткани щитовидной железы вследствие ее неправильного расположения (эктопии).

Однако около $\frac{1}{3}$ случаев незобного кретинизма обусловлено дефектом синтеза тироксина с аутосомно-рецессивной наследственной передачей.

Синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бидля

J. Laurence, R. Moon в 1866 г. описали синдром с пигментным ретинитом, ожирением, гипогенитализмом и умственной отсталостью.

G. Bardet в 1920 г. и A. Biedl в 1922 г. описали тот же симптомокомплекс, но в сочетании с полидактилией. С тех пор в литературе этот синдром известен под названием синдрома Лоуренса — Муна — Барде — Бидля (ЛМББ).

Частота заболевания в Европе составляет около 1 : 160 000. Однако, несмотря на большую редкость, синдром относится к числу наиболее хорошо изученных наследственных заболеваний.

Несколько чаще поражаются мальчики, составляя около 60% всех больных.

Клиническая картина. Основными симптомами заболевания являются ожирение, пигментный ретинит, гипогенитализм, полидактилия, умственная отсталость. Тем не менее у одного больного редко сочетаются все указанные нарушения. Наиболее часто из основных симптомов встречаются пигментный ретинит или другие изменения сетчатки (93%), ожирение (90%) и умственная отсталость (87%) [Bell J., 1982]. Полидактилия обнаруживается у 60—70% больных. Пигментная дегенерация сетчатки ведет к снижению зрения, обычно проявляющемуся

к 6—7 годам
новятся пра
ние появляе
прогрессиру
Среди др
в росте, глу
пороки серд
ракта, ани
и др.).

Часто им
цефалия, ши

Помимо
строения ки
обычно тонк
жен. В редк
коже или ди
ни. Часто мо
развития поч

Умственн
встречается
данные о ко
рушений с др
синдромом
отсталость, а
ния познават
щев Ю. Е., 19

Иногда о
эпилептиформ
мидные расст

У больных
есть ее орган
ческих проце

Этиология
находками Я
А. Р. Столин
Это дисплази

При патол
которые авто
ных и базоф
ламических я

Заболеван
детельствует
говорит необ
телей (до 50%)
следования с
ных сцепленн
отличается бо
ской гетероген
различий.

к 6—7 годам и неуклонно прогрессирующему. К 30 годам становятся практически слепыми уже более 85% больных. Ожирение появляется еще раньше — на 1—2-м году жизни и быстро прогрессирует.

Среди других нарушений у больных отмечаются отставание в росте, глухота (приблизительно в 5% случаев), врожденные пороки сердца, различные аномалии глаза (микрокорнея, катаракта, аниридия, микрофтальмия, макулярная дегенерация и др.).

Часто имеются аномалии в строении черепа и лица (acroцефалия, широкое переносье, эпикант и пр.).

Помимо полидактилии, встречаются и другие аномалии строения кистей и стоп: синдактилия, брахифалангия. Кожа обычно тонкая, волосяной покров отсутствует или слабо выражен. В редких случаях описана сниженная толерантность к глюкозе или диабет, развивающийся во втором десятилетии жизни. Часто можно выявить и почечные симптомы при аномалиях развития почки.

Умственная отсталость от легкой дебильности до идиотии встречается у большинства больных. В литературе имеются данные о корреляции выраженности психопатологических нарушений с другими симптомами болезни. Так, у детей с полным синдромом ЛМББ имеется, как правило, глубокая умственная отсталость, а при абортивной форме — лишь легкие нарушения познавательной деятельности [Барашнев Ю. И., Вельтищев Ю. Е., 1978].

Иногда отмечаются и другие симптомы поражения ЦНС: эпилептиформные припадки, спиноцеребеллярные и экстрапирамидные расстройства.

У больных даже без выраженной патологии ЦНС все же есть ее органическое поражение: отмечаются инертность психических процессов, выраженные церебрастенические явления.

Этиология и патогенез. Самыми частыми анатомическими находками являются пороки развития почек. По данным А. Р. Столина (1979), они встречаются у 70—90% умерших. Это дисплазии, кисты, гипоплазия и т. п.

При патологоанатомическом исследовании гипоталамуса некоторые авторы отмечают нарушение пропорции эозинофильных и базофильных клеток, дегенеративные изменения гипоталамических ядер, разрастание глии.

Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно, о чем свидетельствует высокая частота пораженных sibсов. Об этом же говорит необычно высокий показатель кровного родства родителей (до 50%). Возможно, существуют и другие варианты наследования синдрома, в частности передача группой рецессивных сцепленных генов [Лазюк Г. И. и др., 1983]. Поражение отличается большой вариабельностью проявлений и генетической гетерогенностью с рядом межсемейных и внутрисемейных различий.

В патогенезе синдрома ЛМББ действие гена начинается, очевидно, на 6—7-й неделе эмбрионального развития. Является постепенное развитие симптомов в постнатальном периоде результатом нарушенной гипоталамической регуляции или продолжающимся действием ферментного дефекта, неясно.

Лечение. Специфического лечения нет. Ожирение лучше всего регулируется диетой. Нередко больные могут обучаться во вспомогательной школе.

При **медико-генетическом консультировании** возникают сложности, связанные с трудностью диагностики при неполном проявлении синдрома. Особенно сложна диагностика при экспрессивности только малоспецифичных симптомов: ожирения, гипогенитализма, умственной отсталости. Как известно, это симптомы церебральной эндокринопатии самого различного генеза.

В некоторых спорадических случаях неполного проявления заболевания диагноз может остаться предположительным.

При точном диагностировании синдрома у больного риск для sibсов составляет 25%.

Синдром Прадера—Вилли

Синоним: синдром Прадера — Лабхарта — Вилли — Фанкони. Впервые синдром описан А. Prader, A. Labhardt, H. Willi в 1956 г. у 9 детей.

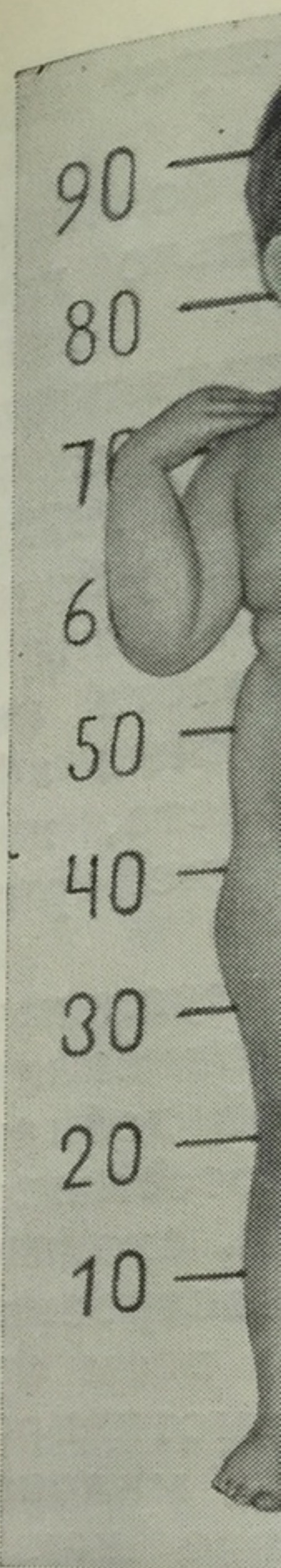
Истинная частота синдрома неизвестна, в литературе описано к настоящему времени более 200 случаев.

Поражаются оба пола, но с явным преобладанием мальчиков. Соотношение полов составляет 2:1 [Mancini R. et al., 1982].

Клиническая картина включает в себя выраженное ожирение, гипогенитализм, отставание в росте; болезнь четко разделяется на 2 фазы.

Заболевание проявляется уже у новорожденного резко выраженной мышечной гипотонией. В данный период этот симптом доминирует над всеми другими признаками и своей тяжестью отличается от гипотонии, характерной для многих вариантов энцефалопатии. Мышечная гипотония является одним из ведущих диагностических признаков в раннем возрасте. Дети долго после рождения не совершают спонтанных движений, при пеленании «лежат пластом», из-за амиотонии не могут сосать, их приходится кормить через зонд или с помощью пипетки. Резко отстает развитие статических и локомоторных функций: больные начинают держать голову после 6 мес, сидеть — на 2-м году, ходить — на 3—4-м году жизни.

Эта грубая амиотония часто обуславливает на ранних этапах ошибочную диагностику атонической формы детского церебрального паралича, амиотонии Верднига — Гофмана и т. д. Было отмечено, что у больных амиотония нередко имеется уже



во внутриу
лений плод

На 2—
первый пл
редко уже
ческие сос
жет развит

Помимо
отмечали
ских черт
(рис. 37, 3
ные, низк
хрящ, мин
сходящийс
форма рта
бов, анома
клинодакт
сто имеют
вило, набл
не компен
гипогенита
половых г

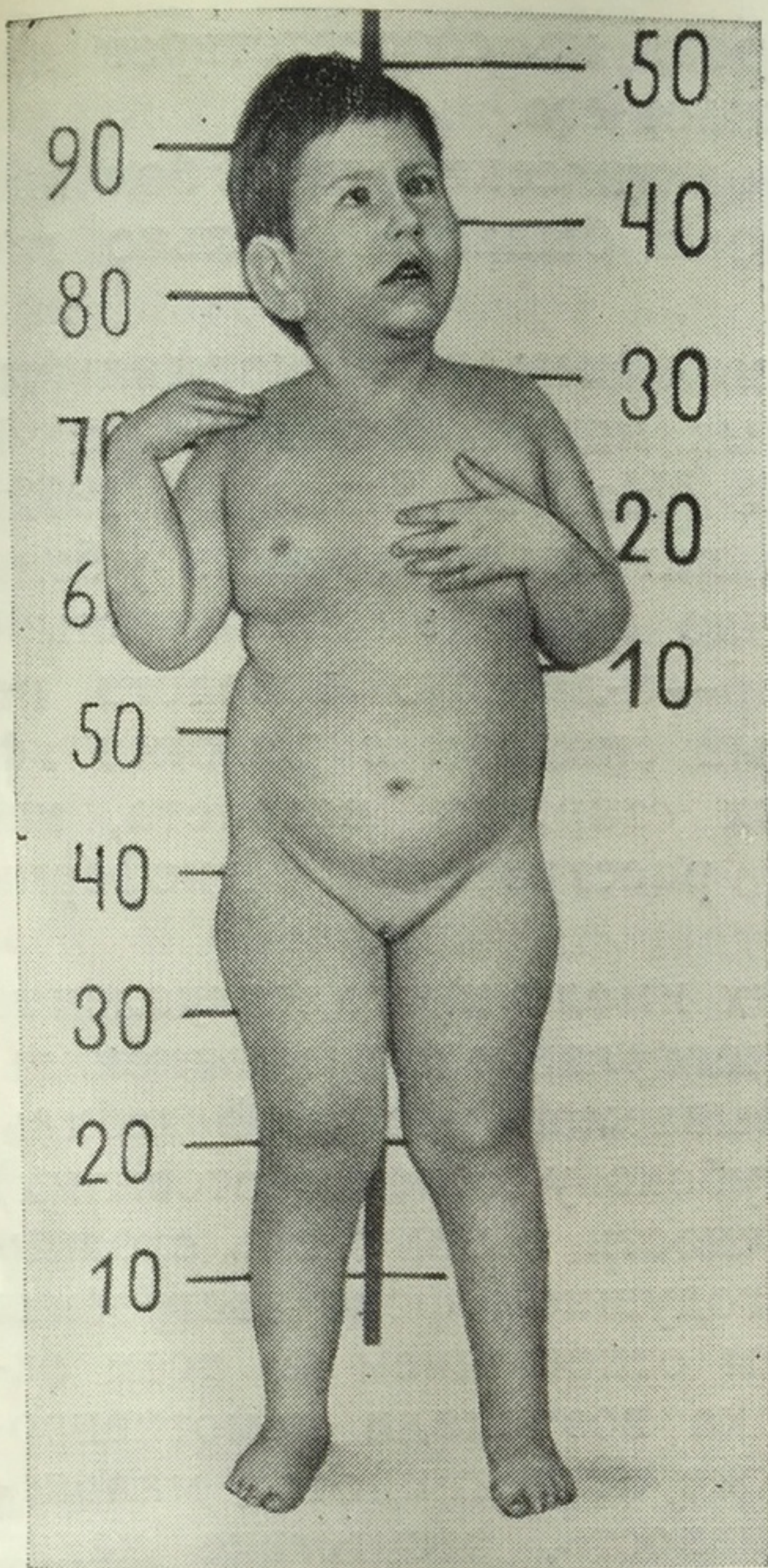
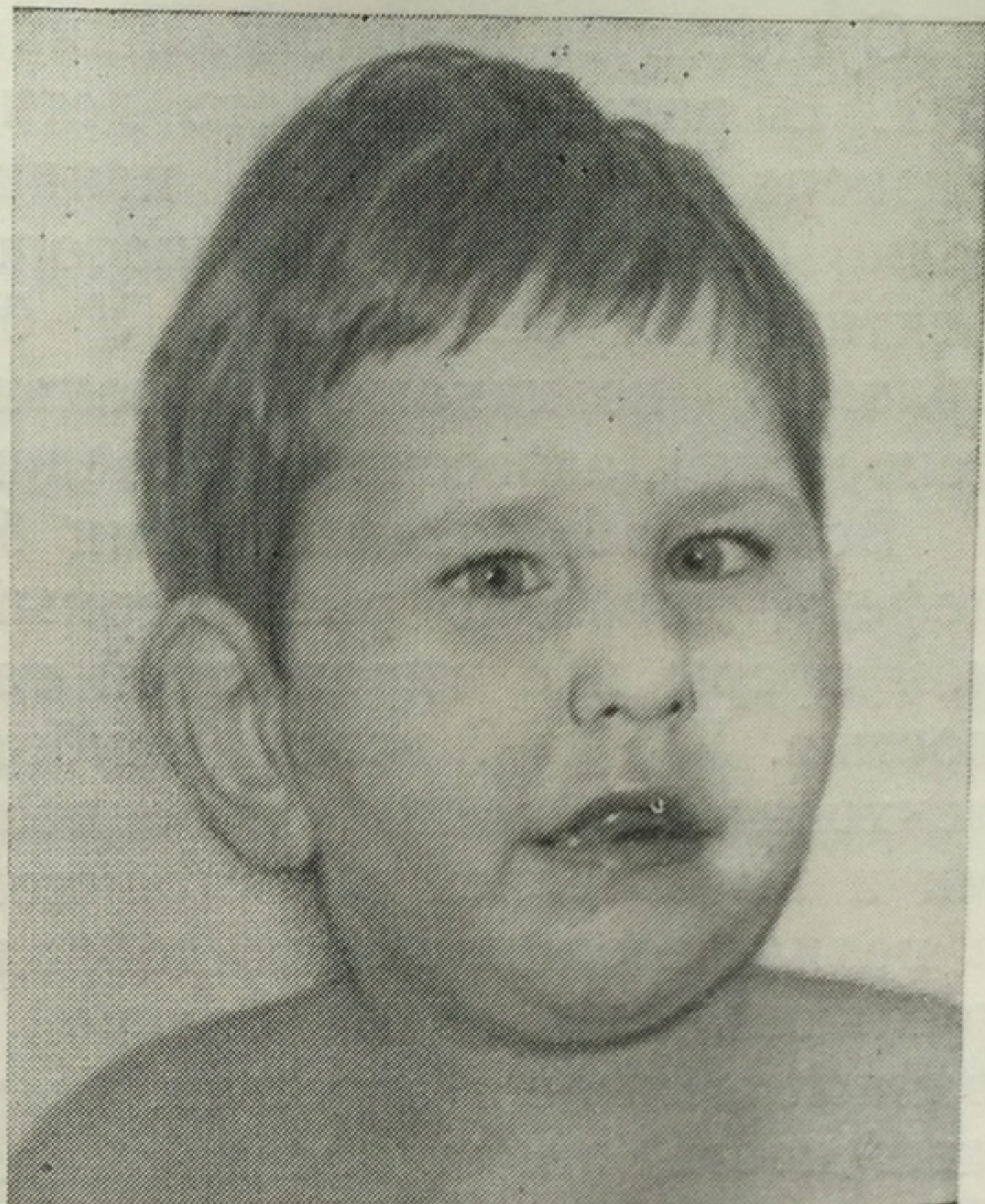


Рис. 37. Синдром Прадера — Вилли. Отставание в росте, ожирение, акромикррия. Ребенок 5 лет.

Рис. 38. Синдром Прадера — Вилли. Типичные особенности лица.



во внутриутробном периоде и проявляется в виде слабых шевелений плода [Zellweger H., 1968].

На 2—4-м году жизни гипотония заметно уменьшается. На первый план выступает булимия, развивается ожирение. Нередко уже в 5—6 лет отмечаются прекоматозные гипогликемические состояния. В препубертатном возрасте или раньше может развиваться инсулинорезистентный диабет.

Помимо кардинальных диагностических признаков, авторы отмечали у больных ряд довольно характерных диспластических черт, обуславливающих сходство их внешнего облика (рис. 37, 38): долихоцефальную форму черепа, деформированные, низко расположенные ушные раковины, мягкий ушной хрящ, миндалевидные глазные щели, эпикант, гипертелоризм, сходящийся страбизм. Отмечаются также подковообразная форма рта с короткой верхней губой, неправильный рост зубов, аномалии кистей и стоп: акромикррия, поперечная борозда, клинодактилия, частичная синдактилия пальцев на стопе. Часто имеются паховая и пупочная грыжи. У мальчиков, как правило, наблюдается крипторхизм, выраженный гипогенитализм, не компенсирующийся в пубертатном возрасте. У девочек гипогенитализм проявляется недоразвитием больших и малых половых губ. Типичны также Х-образные ноги, выраженное

плоскостопие. Иногда костный возраст не соответствует паспортному — как отстает, так и опережает его.

Умственная отсталость имеется практически у всех больных, ее выраженность различна, чаще она бывает довольно глубокой.

Однако описаны больные с нормальным и субнормальным интеллектом. IQ у описанных больных может составлять от 18 до нормы, в среднем соответствует 55 [Hall B., Smith D., 1972].

Существует возрастная динамика патологии психики у больных. В раннем возрасте дети обычно очень эмоциональны и жизнерадостны. Однако начиная с 5—6-летнего возраста нередко развивается психопатоподобный синдром с резкими аффективными вспышками. У больных старшего возраста, как правило, возникают аффективные расстройства (дисфории, депрессии), агрессивное поведение.

Все 7 наблюдаемых нами больных имели интеллектуальный дефект, довольно равномерный, с недоразвитием эмоциональной сферы и с выраженной так называемой моторной дебильностью. У 5 из 7 детей (наиболее глубоко умственно отсталых) психопатологические особенности личности были очень сходными и выражались в постоянном благодушном фоне настроения с недифференцированно-добродушным отношением ко всем окружающим. У одной больной изредка возникали немотивированные вспышки агрессии. Были также аспонтанность, малоподвижность, низкая психическая активность, отсутствие каких бы то ни было интересов и стремления к деятельности, даже к самой примитивной игре. Отмечались очень большая внушаемость и пассивная подчиняемость, отсутствие реакций самозащиты.

Судорожный синдром описан в 16—17% случаев, как правило, в раннем возрасте (до 3—4 лет).

Этиология и патогенез. Синдром встречается спорадически, но описаны конкордантные монозиготные близнецы, поражение у сибсов и двоюродных сибсов [Brissenden J., Levy E., 1973].

В последние годы появились данные о частом обнаружении при синдроме микроделеции хромосомы 15, которая главным образом (но не исключительно) затрагивает зону q 11—12 [Ledbetter D. et al., 1982].

Предполагается, что эта зона является критической для возникновения данной патологии. Случаи с нормальным кариотипом могут иметь субмикроскопическую делецию или быть нераспознанными мозаичными вариантами. Вместе с тем не исключена возможность генетической гетерогенности синдрома с хромосомным и нехромосомным вариантами.

Возможно, что этиология поражения является более сложной. Так, Н. Dunn и соавт. (1981) сообщили о случае, где унаследованная от матери сбалансированная транслокация 13/15 была у 5 из 6 детей, но только один из них имел картину синдрома Прадера — Вилли.

Сложно
ружить хро
сутствуют
ние синдро
ских энцеф
зывает бол
ально-диагн
гипотония

В патог
гипоталами
ют, что при
ласти могу
ствия.

Патоген
ясен. В ед
наружено.

Специф
Медико
случаях пр
невысок. Г
нами больн

Пробанд
22 года, с де

Отцу 32 года

Среди ро
леваний, слаб

Девочка
ности, протек

32-й неделе,

С рожде
Крайне вяло

массу тела. Б
ма». Спонтан

начала реакци

9 мес. Сидит

почти не бы

До 2 лет ре

быстро разви

С первы

с одновремен

назначено пр

состояния пр

валого возра

Рост 96

окружность

ных щелей,
небо. Кисти
губ.

В невро
зие, значител

На кран

Глазное дно

трической ак

формы.

Сложность рассмотрения тех случаев, где не удастся обнаружить хромосомную аномалию, усиливается еще и тем, что отсутствуют четкие клинические границы синдрома. Отграничение синдрома Прадера — Вилли от неспецифических органических энцефалопатий с эндокринной симптоматикой нередко вызывает большие затруднения. Одним из основных дифференциально-диагностических критериев является резко выраженная гипотония в раннем возрасте.

В патогенезе поражения, по-видимому, принимает участие гипоталамическая область. R. Mancini и соавт. (1982) полагают, что причиной этого нарушения функции диэнцефальной области могут быть как наследственные, так и средовые воздействия.

Патогенез умственной отсталости при данном синдроме неясен. В единичных случаях аутопсий изменений в мозге не обнаружено.

Специфического лечения нет.

Медико-генетическое консультирование. В спорадических случаях при отсутствии аномалии хромосом риск для sibсов невысок. Приводим краткое описание одного из наблюдаемых нами больных.

Пробанд — девочка 5 лет 5 мес. Матери при рождении ребенка было 22 года, с детства страдала анемией, по поводу чего неоднократно лечилась. Отцу 32 года, длительное время злоупотреблял алкоголем.

Среди родственников пробанда врожденных дефектов, психических заболеваний, слабоумия, ожирения, другой эндокринной патологии не отмечается.

Девочка — единственный ребенок в семье, родилась от первой беременности, протекавшей с выраженным токсикозом на 3—7-м месяце; роды на 32-й неделе, затяжные. Масса тела при рождении 2600 г, закричала не сразу.

С рождения у ребенка были выражены мышечная атония, адинамия. Крайне вяло сосала, кормили сцеженным молоком, очень плохо прибавляла массу тела. Более 2 мес находилась в отделении с диагнозом «родовая травма». Спонтанные движения появились лишь на 3-м месяце жизни. Девочка начала реагировать на окружающее, улыбаться, брать игрушки только после 9 мес. Сидеть начала с 2 лет, ходить с поддержкой — с 2 лет 6 мес. Гуления почти не было, лепет только после 2 лет. Первые слова сказала в 4 года. До 2 лет ребенок был пониженного питания, а затем появилась булимия и быстро развилось ожирение.

С первых месяцев жизни отмечались общие вздрагивания, мигания глаз с одновременными нистагмическими подергиваниями. В 5-месячном возрасте назначено противосудорожное лечение, которое проводилось до 3 лет. Эти состояния прекратились и больше не возобновлялись после достижения годовалого возраста.

Рост 96 см, масса тела 25 кг. Череп долихомикроцефальной структуры, окружность 47 см, сдавлен в височных областях. Миндалевидный разрез глазных щелей, рот с подковообразной верхней губой, кариозные зубы, высокое небо. Кисти и стопы непропорционально малы. Гипоплазия больших половых губ.

В неврологическом статусе отмечается паретическое сходящееся косоглазие, значительное снижение мышечного тонуса. Другой патологии нет.

На краниограмме усилены сосудистый рисунок и пальцевидные вдавления. Глазное дно нормальное. На ЭЭГ — грубая задержка в становлении биоэлектрической активности мозга: резко преобладают высокоамплитудные волновые формы.

Скрининг аминокислот мочи и хроматограмма аминокислот крови без патологии. Кариотип 46, XX.

Сахар в крови 5,5 ммоль/л, кальций 2,6 ммоль/л, холестерин 3,38 ммоль/л. Сахарная кривая свидетельствует о латентном диабете.

Интеллект резко снижен, речь в виде отдельных звуков, слогов и нескольких двусложных слов. Себя не обслуживает, неопрятна, на дискомфорт не реагирует, игрушками не интересуется, малоподвижна, настроение благодушное, на лице постоянная улыбка. Иногда возникают немотивированные вспышки агрессии, когда девочка может ударить, укусить. В то же время боязлива, беззащитна среди детей. Часами может сидеть, раскачиваясь, издавая однообразные протяжные звуки. Оживляется только при виде пищи. Аппетит повышен, чувственное насыщение отсутствует, отмечается жажда.

Псевдогипопаратиреоз

Синонимы: наследственная остеодистрофия, конституциональная хроническая гипокальциемия, синдром Олбрайта.

Впервые F. Albright, E. Martin в 1942 г. дали тщательное описание 3 больных с симптомами гипопаратиреоза, но без адекватной реакции на введение паратиреоидного гормона. Авторы предположили, что при этом заболевании страдает реакция тканей на нормальный уровень гормона и предложили название «псевдогипопаратиреоз».

Через 10 лет F. Albright (1952) описал клиническую форму данного заболевания, но без гипокальциемии и тетании. Этот синдром получил название «псевдо-псевдогипопаратиреоз».

Частота синдрома неизвестна. В литературе описано более 250 случаев. В нашей практике синдром диагностирован в 4 случаях.

Клинические особенности связаны в первую очередь с изменениями скелета и нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. Соматические особенности (рис. 39): низкий рост, короткая шея, круглое лицо, укорочение метакарпальных и метатарзальных костей, что вызвано, очевидно, преждевременным закрытием эпифизов. Чаще всего бывает укорочение IV пальца, реже II пальца. Отмечаются также явления кальцификации мягких тканей, подкожные кальцификаты, обычно на груди и животе. Нередко они пальпируются в области пяточного (ахиллова) сухожилия. Кальцификаты могут быть уже при рождении или появляться позднее. Вследствие гипокальциемии может развиваться катаракта, отмечается дефект эмали зубов. При рентгенологическом обследовании выявляется укорочение метакарпальных и фаланговых костей кисти с преждевременным закрытием эпифизарных зон роста. Часты подкожные кальцификаты (рис. 40).

Диагностике помогают биохимические исследования. В сыворотке крови снижен уровень кальция (1,6—2 ммоль/л), повышен уровень фосфора (2,4—3 ммоль/л). Однако есть формы (так называемый псевдо-псевдогипопаратиреоз), когда уровень кальция и фосфора в крови не изменен.

Рис. 39. Пальцы
пичное окр

Рис. 40. Рентгено-
лого с псев-
рочение IV
стей и каль



Нервная
ся самым
нарушения
спазм, пар
симптомы:

Рис. 39. Псевдогипопаратиреоз. Типичное округлое лицо, короткая шея.

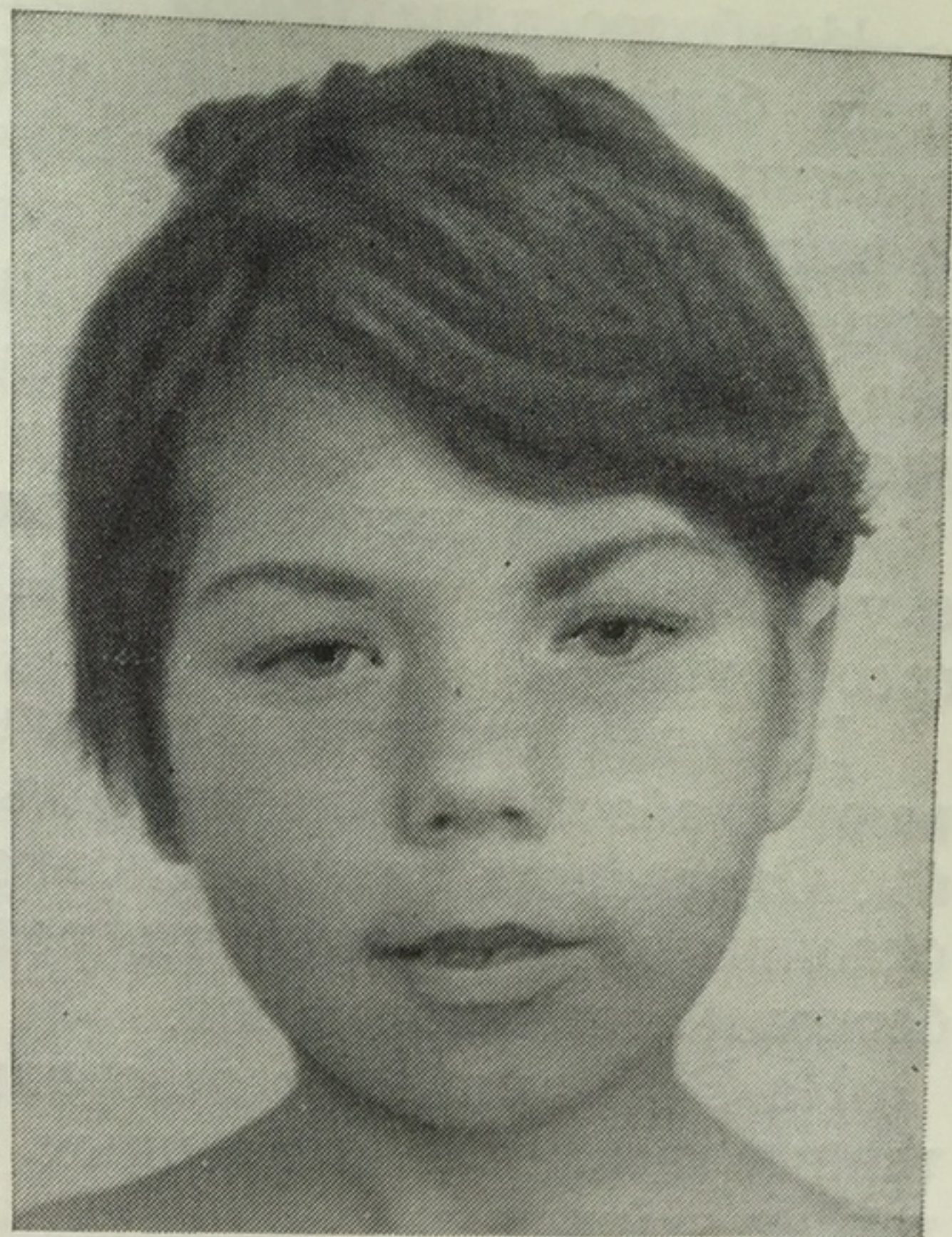
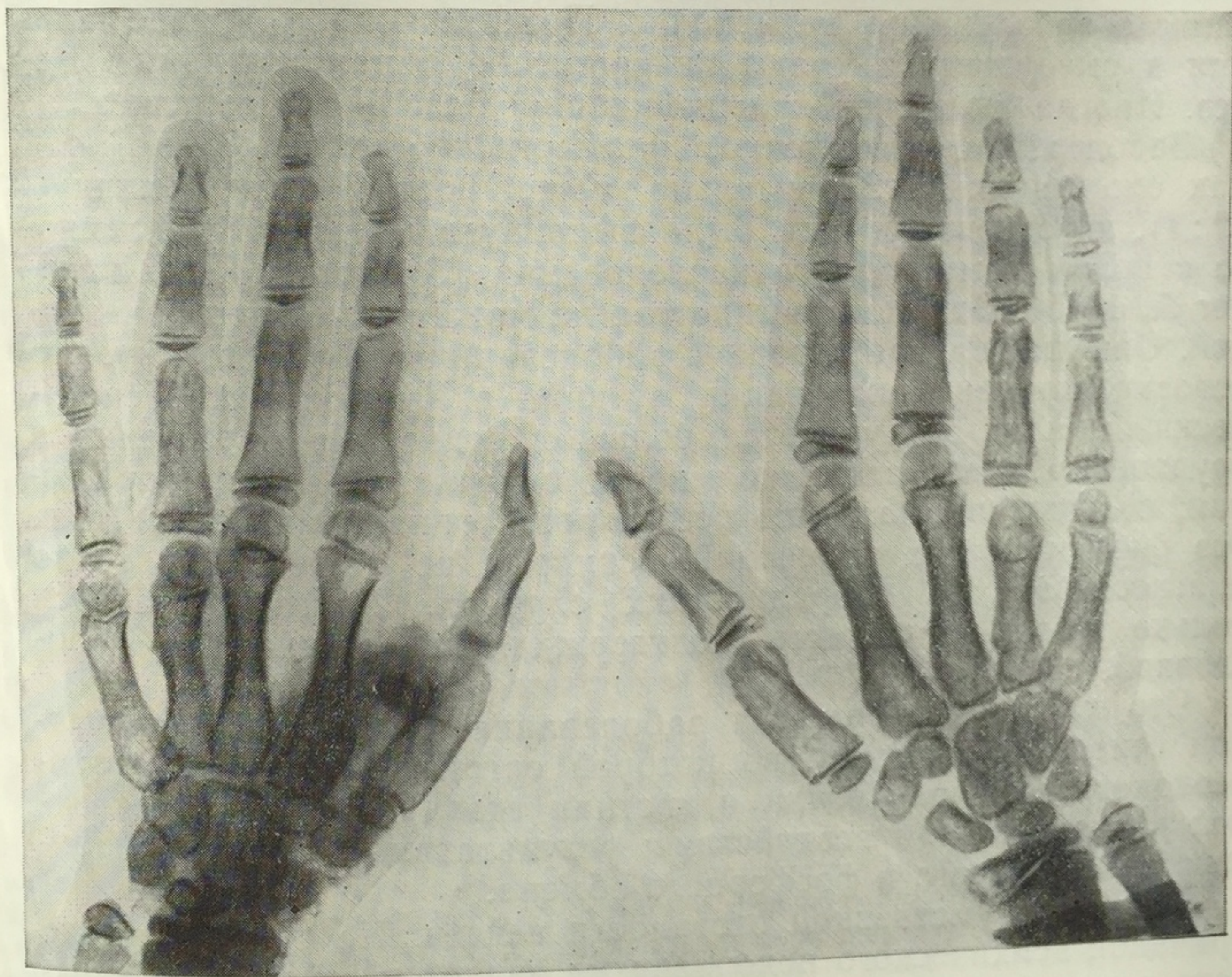


Рис. 40. Рентгенограмма кистей больного с псевдогипопаратиреозом: укорочение IV и V метакарпальных костей и кальцификат мягких тканей.



Нервная система при данном заболевании может поражаться самым различным образом. Часто встречаются подкорковые нарушения: хореоформные гиперкинезы, атетоз, лицевой гемипарез, паркинсонизм и др. Иногда наблюдаются мозжечковые симптомы: атаксия, нарушение координации.

Наиболее характерны тетанические судороги. У детей они чаще бывают в мышцах ног, но могут захватывать любые участки мускулатуры. Нередко у больных развивается и настоящий эпилептиформный синдром. Приступы могут быть различными. Описывают и миопатические явления [Аверьянов Ю. Н., 1982], очень типична выраженная мышечная утомляемость.

Умственная отсталость отмечается у многих больных (в 20% случаев), чаще умеренная. Интеллектуальный дефект не прогрессирует.

Больным свойственна большая утомляемость, они испытывают слабость, головную боль. Психические процессы замедлены. Отмечается также неловкость моторики. Вместе с тем дети склонны к невротическим реакциям: нередко страхи, тревога, беспокойство, плохой сон.

На ЭЭГ выявляют дезорганизацию корковой ритмики, спонтанные вспышки медленных волн, иногда свойственные эпилепсии изменения.

Патологическая анатомия, этиология и патогенез. Патолого-анатомических изменений, которые были бы специфичными для данного заболевания, не находят. При сниженном уровне кальция в сыворотке отмечают гиперплазию паращитовидных желез. Иногда выявляют кальцификацию базальных ганглиев.

Заболевание, несомненно, наследственно обусловлено, так как оно семейное. Значительно чаще поражаются женщины (2:1), на основании чего была выдвинута гипотеза сцепленного с полом доминантного наследования [Spranger J., Rohwedder J., 1965]. Однако эта гипотеза не может считаться доказанной. Описаны случаи передачи заболевания от отца к сыну, что невозможно при локализации мутации в X-хромосоме. Генетический анализ затрудняется большой редкостью поражения и трудностью диагностики во многих случаях. Так, при поражении, получившем название псевдо-псевдогипопаратиреоза (т. е. без биохимических изменений), синдром не может быть точно диагностирован в спорадических случаях. Диагноз ставится только тогда, когда есть подтверждающие данные в родословной.

Что касается патогенеза заболевания, то наиболее вероятной считается гипотеза, по которой органы — мишени паратиреоидного гормона (почки и костная ткань) не дают адекватной реакции на его воздействие; результатом становится нарушение кальциевого и фосфорного обмена.

Патогенез умственной отсталости неясен. Не исключено, что причиной психического недоразвития является действие мутантного гена во внутриутробном периоде, так как у больных нередко имеются и другие признаки дисэмбриогенеза. Менее вероятным надо считать патологическую роль нарушений обмена кальция и фосфора, тем более что интеллектуальное недоразвитие имеется и у больных без биохимических изменений.

Лечен
действие
логично
при выра
с постепе
уровня к
щие дози
с обязат
тельно на
На ин
ствия не
дорожны
тельность
регресс н
дополнит
Прогн
синдрома
При м
доть из г
тельное о
ляться м
может сл

Мальчи
дивидуальн
Единств
и роды пр
респиратор
и ноги. Эти
затем стали
постоянно п
С 5 лет
ночью, иног
небольшом
в течение 6
фекта.
Ребеноч
при ходьбе,
с тошнотой.
не остается
в подвижны
В школ
поэтому во
При осм
лунообразн
плоское сос
шея. Кисти
метакарпаль
уплотнение,
Ограничена
На леве
Пальцы сто
В нижн
ний — кальц
вижности су
лись в 6—7

Лечение. Применяют большие дозы витамина D, поскольку действие этого витамина на фосфорно-кальцевый обмен аналогично действию паратиреоидного гормона. Начальная доза при выраженной гипокальциемии до 50 000—100 000 ЕД/сут с постепенным понижением. При лечении необходимо добиться уровня кальция в сыворотке 2,1—2,3 ммоль/л. Поддерживающие дозы витамина D (12 000—24 000 ЕД/сут) дают постоянно с обязательным биохимическим контролем. Иногда дополнительно назначают препараты кальция.

На интеллектуальное недоразвитие лечение заметного действия не оказывает, но исчезают тетания, ларингоспазм и судорожный синдром; уменьшаются также вялость, раздражительность, повышается активность, отмечается значительный регресс неврологических симптомов. Иногда все же необходима дополнительная неспецифическая противосудорожная терапия.

Прогноз для жизни зависит от выраженности судорожного синдрома.

При **медико-генетическом консультировании** следует исходить из гипотезы доминантного наследования. Необходимо тщательное обследование родителей, так как синдром может проявляться минимальной симптоматикой. Клиническим примером может служить следующее наблюдение.

Мальчик 10 лет, ученик 2-го класса массовой школы, находится на индивидуальном обучении.

Единственный ребенок у молодых и здоровых родителей. Беременность и роды протекали без патологии. С 2 мес у ребенка начались аффекто-респираторные приступы — при крике синел, «закатывался», вытягивал руки и ноги. Эти состояния до 3-летнего возраста отмечались почти ежедневно, а затем стали значительно реже. Мальчик всегда был очень беспокойным, почти постоянно плакал, очень плохо спал до 4 лет.

С 5 лет ребенок жалуется на судороги в икроножных мышцах, особенно ночью, иногда тоническое напряжение в мышцах ног возникает и днем при небольшом раздражении, например когда стригут ногти. В 8-летнем возрасте в течение 6 мес проводилось лечение фенобарбиталом, но без заметного эффекта.

Ребенок страдает энурезом; всегда очень быстро утомляется, особенно при ходьбе, практически не бегает. Часто жалуется на головную боль, иногда с тошнотой. Мальчик очень боязлив, тревожен, по малейшему поводу плачет, не остается один. В детском коллективе за себя постоять не может, с детьми в подвижные игры не играет.

В школе с программой не справляется, все выполняет очень медленно, поэтому во 2-м классе был переведен на индивидуальное обучение.

При осмотре: в росте не отстает, удовлетворительного питания. Круглое, лунообразное лицо, широкая спинка носа, небольшой эпикант. На лбу бледное плоское сосудистое пятно. Зубы с дефектом эмали, желтоватые. Короткая шея. Кисти рук с укороченными пальцами и особенно заметным укорочением метакarpальных костей, больше слева. На правой кисти в области тенара уплотнение, I палец правой кисти не разгибается в межфаланговом суставе. Ограничена пронация правой кисти.

На левой стороне с тыльной поверхности уплотнение размером 1×1 см. Пальцы стопы укорочены.

В нижней трети живота много плотных мелких внутрикожных образований — кальцификатов. По словам матери, эти уплотнения и ограничения подвижности суставов были у ребенка с рождения. На ноге уплотнения появились в 6—7 лет.

Выражена вегетативная симптоматика — влажные ладони, лицо быстро покрывается красными пятнами. Тонус мышц не изменен, сухожильные рефлексы оживлены. Отмечается общая моторная неловкость.

На криптограмме патологии не выявлено. На рентгенограммах кистей рук отмечено укорочение IV и V метакарпальных костей. Большой участок обызвествления наблюдается в мягких тканях тыльной поверхности правой кисти.

На ЭЭГ дезорганизация корковой ритмики, низкий альфа-индекс, обилие тета- и дельта-волн. Регистрировались спонтанные вспышки тета- и дельта-волн в задних отделах, которые при гипервентиляции имели тенденцию к пароксизмальности и генерализации. В височных отделах отмечено некоторое преобладание медленных волн слева. Таким образом, зарегистрированы диффузные изменения по органическому типу и повышенный уровень раздражительности. На эхоэнцефалограмме патологии не выявлено.

Картиотип 46, XY.

Кальция в крови 2 ммоль/л, фосфора 2,1 ммоль/л.

Психические особенности проявляются застенчивостью, медлительностью, говорит тихим голосом, поведение правильное. Интеллект нерезко снижен (IQ 75).

Церебральный гигантизм

Синоним: синдром Сотоса.

Впервые синдром описан J. Sotos и соавт. в 1964 г. К настоящему времени в литературе опубликовано более 100 случаев. Поражаются оба пола.

Клиническая картина. Уже при рождении отмечается увеличение длины и массы тела больных. Дети быстро растут в первые годы жизни, позднее рост замедляется, и дети старше 7—8 лет уже немного опережают сверстников по росту и массе тела. Важное значение для диагностики имеет ускоренное созревание скелета: костный возраст опережает паспортный. Иногда рано появляются зубы.

Больные имеют своеобразный внешний облик: голова увеличена, долихоцефальной формы, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, прогнатизм. Отмечается гиперемия лица с одутловатостью — так называемая лицевая плетора. Кисти и стопы большие, широкие. Среди других признаков встречаются сколиоз, синдактилия пальцев стопы, плоскостопие.

Пораженные дети имеют повышенную склонность к катарам верхних дыхательных путей и пневмониям.

Умственная отсталость отмечена более чем у $\frac{2}{3}$ описанных в литературе больных. Снижение интеллекта обычно нерезкое — до неглубокой дебильности и не прогрессирующее. Нередко имеется повышенная агрессивность. Среди описанных в литературе больных у 30% был судорожный синдром. Больным свойственна выраженная моторная неловкость, у некоторых наблюдаются атаксия, общий тремор. На ЭЭГ отмечаются неспецифические изменения, встречающиеся при различных органических поражениях мозга и судорожном синдроме. При рентгенографии черепа специфических симптомов не выявляют.

Этиологи
зом споради
ных близне
ной переда
аномалий н
терогенен.
жей домина
Патогене
вания функ
гаты. Одни
в плазме [C
[Abraham J.
По мнен
локализуетс
Пневмоэ
ляет обнару
нерезкую ат
Клиничес
связанных с
Вилли, липо
ванием и др
поталамичес
Сходство
кие врожден
кринных ди
тать, что с
формирован
Лечение
При мед
сов больного
чаями доми
следование
Синдром Ра
Впервые опи
сих пор обс
риантом пор
ликовостью
леванием. Т
в литературе
вера или си
внутриутроб
Частота з
ных. В лите
ным образом
наблюдали 5
Клиничес
масса тела,
на меньше д

Этиология и патогенез. Синдром встречается главным образом спорадически, но есть описания конкордантных монозиготных близнецов, пораженных сибсов, а также семей с доминантной передачей дефекта [Smith A. et al., 1981]. Хромосомных аномалий не обнаружено. Очевидно, синдром генетически гетерогенен. Большинство случаев скорее всего обусловлено свежей доминантной мутацией.

Патогенез поражения также неясен. Проведенные исследования функций эндокринных желез дали разноречивые результаты. Одни авторы обнаружили повышение гормона роста в плазме [Covie V., Donohu W., 1967], другие не выявили его [Abraham J., Snodgeras J., 1968].

По мнению многих исследователей, поражение скорее всего локализуется в гипоталамической области [Fahed H., 1982].

Пневмоэнцефалографическое обследование обычно позволяет обнаружить расширение мозговых желудочков, иногда — нерезкую атрофию коры.

Клинически синдром четко отличается от других синдромов, связанных с поражением гипоталамуса — синдрома Прадера — Вилли, липодистрофии, диэнцефального синдрома с обезвоживанием и других, что говорит о специфическом поражении гипоталамической области при данном дефекте.

Сходство больных между собой уже при рождении, нерезкие врожденные диспластические признаки и отсутствие эндокринных дисфункций на биохимическом уровне позволяют считать, что синдром обусловлен внутриутробным нарушением формирования мозга и других органов.

Лечение неспецифическое.

При **медико-генетическом консультировании** риск для сибсов больного в спорадических случаях невысок. В связи со случаями доминантного наследования необходимо тщательное обследование родителей больного.

Синдром Рассела

Впервые описан A. Russel в 1954 г. у 5 детей. В литературе до сих пор обсуждается вопрос, является ли данный синдром вариантом поражения, на которое ранее указал Сильвер (с карликовостью и асимметрией тела), или самостоятельным заболеванием. Таким образом, один и тот же дефект встречается в литературе под названием синдрома Рассела, синдрома Сильвера или синдрома Рассела — Сильвера, а также называется внутриутробной карликовостью.

Частота заболевания оценивается как 1 : 30 000 новорожденных. В литературе опубликовано более 200 наблюдений, главным образом в странах Европы и Америки. Мы за 8 лет работы наблюдали 5 случаев данного заболевания.

Клиническая картина. У детей резко уменьшены длина и масса тела, иногда строение тела асимметричное: одна половина меньше другой.

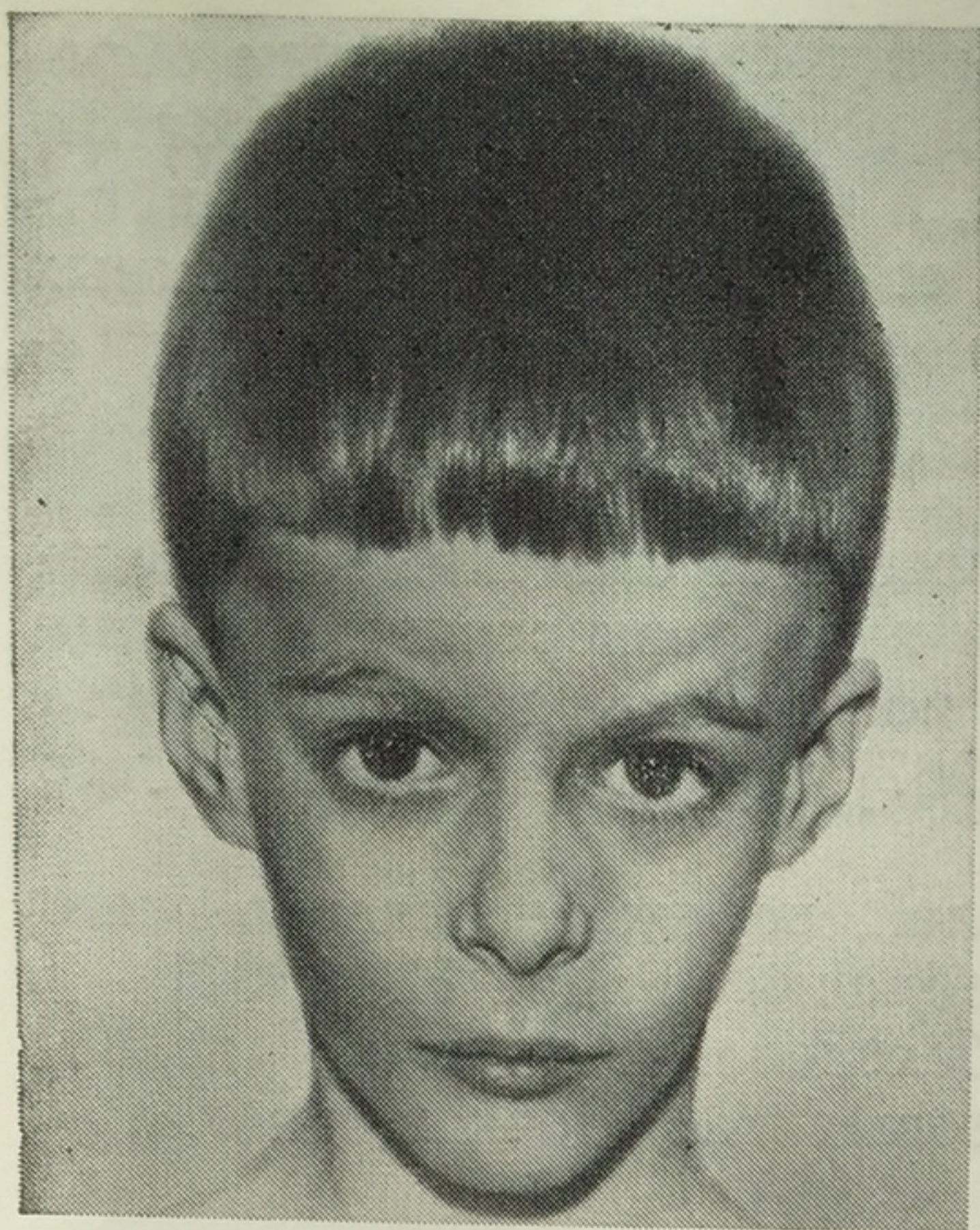


Рис. 41. Синдром Рассела. Типичная треугольная форма лица и псевдо-гидроцефалия.

Уменьшенные длина и масса тела имеются уже у новорожденного, родившегося в срок, — внутриутробная карликовость. Средняя масса тела новорожденных с синдромом Рассела 1900—2000 г [Лазюк Г. И. и др., 1983]. Их вид напоминает больных с гидроцефалией из-за увеличенной головы. Череп отстает в росте не пропорционально лицу и телу, а значительно меньше; образуется так называемая псевдо-гидроцефалия. Лицо имеет своеобразную треугольную форму с микрогнатией и опущенными углами маленького рта (рис. 41). Среди других симптомов отмечаются короткие руки, плохое развитие подкожного жира, узкая грудная клетка, пояснич-

ный лордоз, искривление V пальца. У мальчиков иногда имеется крипторхизм, у девочек — клиторомегалия. Отставание в росте и массе тела не компенсируется с годами. В раннем возрасте бывают гипогликемические состояния, что может иметь важное диагностическое значение.

Для больных обоего пола характерно преждевременное половое созревание.

Умственная отсталость. У детей первых лет жизни часто отмечается нерезкая задержка психического развития. У больных более старшего возраста нередко бывает пограничный уровень интеллекта. В раннем возрасте иногда развивается судорожный синдром, возможно, связанный с легко возникающим ацидозом.

Этиология и патогенез. Этиология синдрома неясна. Большинство случаев спорадические. Вместе с тем описаны семьи с пораженными sibсами, а также семьи, где один из родителей имел сходную, но менее выраженную симптоматику [Naicken B., Najjar S., 1971, и др.]. Это дает основание думать об этиологической роли и рецессивного, и доминантного генов. Однако в спорадических случаях не выявлено повышения возраста отцов, что свидетельствовало бы о вновь возникших мутациях.

На основании описания в литературе семей, в которых поражены более отдаленные родственники, Г. И. Лазюк и соавт. (1983) предположили этиологическую роль так называемых отсроченных мутаций. Возможно, в большинстве случаев имеется соматическая доминантная мутация.

Патоген
гормона р
лено. Заде
нить даже
так как н
резким от
Причина ч

Лечение
избегать
детей нет.
Об эффект
но некотор

При м
сисбсов бол
тельное об
чаях риск

Синдром В

Синоним

Впервые
ных была
тических и

описал то
Частота
рожденных
заболевани

диагностир
дается инте

Клиниче
томов: пупо

Пуповин
рожденного
достигает р

Макрогл
любом возр

Язык м
ребенка от
зом. Макро

рожденного
расстройств
является у
1973]. Скл

при рожден
Весьма
торое являе
Со стор
гепатомегал

Патогенез поражения также неясен. Изменения активности гормона роста у подавляющего большинства больных не выявлено. Задержку внутриутробного роста трудно было бы объяснить даже малой его активностью, отмеченной в ряде случаев, резким отставанием в росте лишь в постнатальный период. Причина частой гипогликемии в раннем возрасте также неясна.

Лечение. Своевременная диагностика синдрома позволяет избегать ошибочного лечения гидроцефалии, которой у этих детей нет. Необходимы профилактика и лечение гипогликемии. Об эффективности лечения гормоном роста единого мнения нет, но некоторое увеличение длины тела все же происходит.

При медико-генетическом консультировании прогноз для sibсов больного в спорадических случаях благоприятный. Тщательное обследование родителей обязательно. В семейных случаях риск для sibсов следует считать высоким.

Синдром Видемана—Беквита

Синонимы: синдром экзомфалоса, макроглоссии, гигантизма.

Впервые синдром описан J. Beckwith (1963). У новорожденных была отмечена гипогликемия, сочетавшаяся с рядом соматических изменений. Немецкий педиатр H. Wiedeman в 1964 г. описал то же поражение.

Частота синдрома довольно значительна: 1 на 12 000 новорожденных. С 1964 г. в литературе описано около 200 случаев заболевания. В контингенте умственно отсталых детей синдром диагностируется редко, так как он далеко не всегда сопровождается интеллектуальным дефектом.

Клиническая картина складывается из трех основных симптомов: пуповинной грыжи, макроглоссии и гигантизма.

Пуповинная грыжа (омфалоцеле) диагностируется у новорожденного и может быть различной по величине, иногда даже достигает размеров детской головки [Лазюк Г. И. и др., 1983].

Макроглоссия — очень характерный симптом, выявляется в любом возрасте ребенка и отмечается у 95% больных.

Язык может не помещаться во рту, вследствие чего рот ребенка открыт, а лицо напоминает лицо больных гипотиреозом. Макроглоссия затрудняет сосание и даже дыхание у новорожденного, у более старших детей ведет к дизартрическим расстройствам. Общий гигантизм менее постоянен и иногда проявляется увеличением одной половины тела [Wiedeman H., 1973]. Склонность к увеличению массы тела отмечается уже при рождении.

Весьма типично также опережение костного возраста, которое является очень ранним симптомом.

Со стороны внутренних органов отмечают в ряде случаев гепатомегалию, увеличение селезенки, врожденные пороки

сердца, диафрагмальную грыжу. В более старшем возрасте больные склонны к развитию опухолей: нефробластомы, гепатобластомы и др.

Характерна гиперплазия островкового аппарата поджелудочной железы, приводящая к гиперинсулинемии. Развивающиеся вследствие этого гипогликемические коматозные состояния — очень опасный симптом, который нередко приводит к тяжелому органическому поражению мозга. Гипогликемические состояния развиваются только в периоде новорожденности. У старших детей их уже не бывает.

Умственная отсталость встречается у 12% больных [Лазюк Г. И. и др., 1983]. Она объясняется вторичным по отношению к комплексу пороков механизмом — стойким повреждением мозга вследствие гипогликемических состояний. Описаны случаи микроцефалии как результат развивающейся атрофии мозга.

Этиология и патогенез. Синдром относится к генетическим дефектам с неясным ходом наследования, хотя в ряде литературных источников высказывается мнение об аутосомно-рецессивном наследовании. Однако накопление значительного числа наблюдений показало, что риск для sibсов намного меньше 25%. Вместе с тем имеются семьи, где синдром диагностируется у родственников 2—4-й степеней родства. Описана и доминантная передача дефекта [Best L., Hoekstra R., 1981].

О характере наследования высказываются различные гипотезы: отстроченных или соматических мутаций, мультифакториального наследования.

Лечение. Чрезвычайно важно своевременное вмешательство, направленное на ликвидацию гипогликемии в периоде новорожденности: применяют АКТГ, глюкагон и другие средства. Проводится хирургическое лечение пуповинной или пупочной грыжи; иногда необходима резекция языка.

Медико-генетическое консультирование. Риск для sibсов в спорадических случаях невелик — 2—3%, в семейных должен оцениваться как высокий — до 50% [Лазюк Г. И. и др., 1983].

Лепречаунизм

W. Donohue в 1948 г. описал девочку от кровнородственного брака, а в 1954 г. вместе с J. Ushida — ее сестру со сходной симптоматикой. Тогда же было дано название синдрому — лепречаунизм — по сходству черт лица больных с изображением фантастических существ в ирландских сказках — лепречаунов (в художественной литературе встречается иная транскрипция — «лепреконы»).

С тех пор в литературе имеется ряд описаний синдрома, в том числе под названием «синдром Донагу», «дисэндокринизм» с детальным клиническим, биохимическим и эндокринологическим обследованием. Поражаются почти исключительно

девочки;
Мы наблюд
Клини
фическом
эндокрин
Масса
всегда: е
специфич
нако при
щеки, мал
чем при с
Лицо
большими
деформир
жировой
сти рук и
кожей; от
гипоплази
Эндокр
лий, клите
тела. У б
чаются по
ние печен
казывают
ленной ре
ня щелочн
ходу в теч
десятилет
Умствен
всех случа
Патоло
мически н
отложение
гиперплази
Отмечено
tian V. M.
рия, отсут
менения мо
Пораже
ния поража
то в этиол
рецессивно
Наряду
обнаружив
ta J. et al.,
Патоген
гипотезу пе
щегося гип
риоде. Это

девочки; описано только 4 случая заболевания у мальчиков. Мы наблюдали одну девочку 2 лет с данным синдромом.

Клиническая картина состоит в замедлении роста и специфическом внешнем облике с выраженными и множественными эндокринными нарушениями.

Масса тела при рождении, как правило, снижена, но не всегда: есть дети с массой тела 3500—4000 г. Лицо больных, однако при некотором сходстве отдельных черт (опущенные щеки, маленький подбородок) общее впечатление от лица иное, чем при синдроме «лицо эльфа» или синдроме Вильямса.

Лицо имеет негроидные черты с широко расставленными большими глазами, широким приплюснутым носом, большими деформированными, низко посаженными ушами. Подкожный жировой слой резко обеднен, кожа собирается в складки. Кисти рук и стопы несоразмерно большие, со сморщенной отечной кожей; отмечаются ульнарное отклонение кисти, косолапость, гипоплазия ногтей, камптодактилия.

Эндокринные нарушения проявляются увеличением гениталий, клитора, сосков, молочных желез, гипертрихозом лица и тела. У больных повышена склонность к инфекциям. Встречаются пороки внутренних органов, расщелина неба, увеличение печени и селезенки. Лабораторные исследования мочи показывают повышение 17-кетостероидов, гипогликемию с замедленной реакцией на инсулин, аминоацидурию, повышение уровня щелочной фосфатазы. Болезнь приводит к летальному исходу в течение первых лет жизни, но описаны больные второго десятилетия жизни.

Умственная отсталость, очень выраженная, отмечалась во всех случаях.

Патологическая анатомия, этиология и патогенез. Анатомически находят изменения эндокринных желез, повышенное отложение гликогена и железа в печени и кальция в почках, гиперплазию островков Лангерганса в поджелудочной железе. Отмечено недоразвитие тимолимфоцитарной системы [Kalous-tian V. M. et al., 1971], а также недоразвитие мозжечка, агения, отсутствие мозолистого тела и другие неспецифические изменения мозга.

Поражение, очевидно, гетерогенное. Так как имеются описания пораженных сибсов и детей от кровнородственных браков, то в этиологии можно предполагать роль редкого аутосомно-рецессивного гена (или группы генов).

Наряду с этим при данном синдроме с повышенной частотой обнаруживаются различные хромосомные изменения [Belletta J. et al., 1978].

Патогенез поражения неясен. Р. Evans (1955) выдвигает гипотезу первичного нарушения функции яичников, проявляющегося гиперсекрецией гормонов (эстрогенов) в фетальном периоде. Это может обусловить отмеченную у больных гиперпла-

зию сосков, гениталий, а также повышенное выделение 17-кетостероидов. С этим же вторично может быть связано снижение гипофизарного гормона роста, что сказывается в неправильном формировании мягких тканей и задержке роста. Однако этим трудно объяснить всю симптоматику данного дефекта.

Специфического лечения нет.

При медико-генетическом консультировании, учитывая возможность различных генетических механизмов поражения, для уточнения этиологии необходимо исследовать кариотип у всех больных. В случаях с нормальным кариотипом при расчете риска следует исходить из гипотезы аутосомно-рецессивного наследования, но с низкой частотой проявления заболевания у мальчиков. Это дает основания для пренатальной диагностики пола плода.

Синдром Секеля

Впервые описан еще Р. Вирховым у 2 больных. Н. Seckel в 1960 г. провел анализ 13 достоверных случаев, имеющих в литературе, и 11 менее достоверных. Некоторые авторы это поражение называют наноцефалией, «птицеголовыми карликами». Синдром очень редок и часто диагностируется ошибочно. Среди описанных в литературе 60 больных F. Majewski, T. Goecke (1982) считают диагноз достоверным только в 20 случаях.

Клиническая картина — резкое отставание в физическом развитии и микроцефалия со своеобразным строением черепа и лица, которые и определили название «птицеголовость». Гипертелоризм, экзофтальм, выступающий загнутый нос, микрогнатия, высокое небо (или расщелина неба), низко расположенные уши присущи этим больным. Отмечаются также гипоплазия зубов и дефект эмали. У мальчиков нередко имеется недоразвитие половых органов, крипторхизм. Встречаются различные аномалии скелета: врожденный вывих бедра, вывих головки радиальной кости. Отмечены аномалии дерматоглифики, часто бывает «обезьянья складка». Среди малых аномалий наиболее часты клинодактилия мизинцев, гипертрихоз, гипоплазия зубной эмали, увеличение клитора.

Умственная отсталость от умеренной до глубокой имеется почти у всех больных. Характерно значительное отставание моторики. С возрастом умственная отсталость становится более заметной, хотя указаний на прогрессивность процесса нет. Эмоциональный фон больных обычно приподнятый, радостно-возбужденный.

Этиология и патогенез. Наиболее вероятно аутосомно-рецессивное наследование, так как повышена частота кровного родства родителей и бывает поражение sibсов. Оба пола поражаются с равной частотой. Патогенез синдрома и сопровождающей его умственной отсталости остается неясным. Отставание длины и массы тела отмечается уже внутриутробно. Обменных

и эндокринные
выявлено.
Специфиче
торы роста о
При меди
диль из гипо

Умственная о
и речевым не

Данная форм
нами у 9 дет

К настоя
дром сравни
дико-генетиче
но с той же
под нашим н
1 года 2 мес
и 9 девочек).

Клиническ
матических
ется уже пр
ным образом
ностей, име
лбу, на щека
ные, пастозн
антимонголо
ней губой. В
углом. Нижн
уменьшен (р

Почти у
своеобразны
мелкие и ред

Сходство
крупные кон
рук большие
у многих
го внутриутр
пы в целом
кривление к
стые, депигм

У 8 детей
тельных нер
нервов, врож
часто выраж
Все боль
ным заболе
хроническим
с первых не

7 Заказ № 1155

и эндокринных нарушений при биохимическом обследовании не выявлено.

Специфического лечения не имеется. Эндокринные стимуляторы роста оказались неэффективными.

При медико-генетическом консультировании следует исходить из гипотезы аутосомно-рецессивного наследования.

Умственная отсталость с гипертрихозом и речевым недоразвитием

Данная форма интеллектуального недоразвития была описана нами у 9 детей обоего пола [Маринчева Г. С. и др., 1976].

К настоящему времени мы убедились в том, что данный синдром сравнительно нередкий. Среди контингента больных медико-генетической консультации он встречался приблизительно с той же частотой, что и синдром Корнелии де Ланге. Всего под нашим наблюдением находилось 20 больных в возрасте от 1 года 2 мес до 14 лет. Поражаются оба пола (11 мальчиков и 9 девочек).

Клиническая картина. Одним из наиболее характерных соматических признаков является гипертрихоз, который отмечается уже при рождении ребенка. Гипертрихоз выражен главным образом на спине, на разгибательной поверхности конечностей, имеются также значительное пушковое оволосение на лбу, на щеках, длинные густые ресницы. Лица больных бледные, пастозные, с несколько отечными веками, широким носом, антимонголоидным разрезом глаз, толстой оттопыренной нижней губой. Верхняя губа особой формы, с опущенным в центре углом. Нижняя челюсть несколько недоразвита, подбородок уменьшен (рис. 42—45).

Почти у всех детей (17 из 20) радужная оболочка имела своеобразный густой синий цвет. Зубы у большинства детей мелкие и редкие.

Сходство касается и телосложения: у больных широкие, крупные конечности, короткая шея, фигура массивная. Кисти рук большие, с широкими концевыми фалангами.

У многих больных имелись различные признаки нарушенного внутриутробного развития, не обязательные для всей группы в целом: крипторхизм, деформация ушных раковин, искривление костей предплечья, врожденная косолапость, сосудистые, депигментированные и пигментные пятна и др.

У 8 детей отмечены аномалии глаз: частичная атрофия зрительных нервов, врожденный нистагм, глиоз дисков зрительных нервов, врожденные аномалии сосудов сетчатки (извитость), часто выраженная дальновзоркость или резкая миопия.

Все больные имели повышенную склонность к респираторным заболеваниям, которые становились затяжными, а иногда хроническими. Пневмонии, как правило, начинались очень рано, с первых недель жизни, часто были очень тяжелыми. Многие

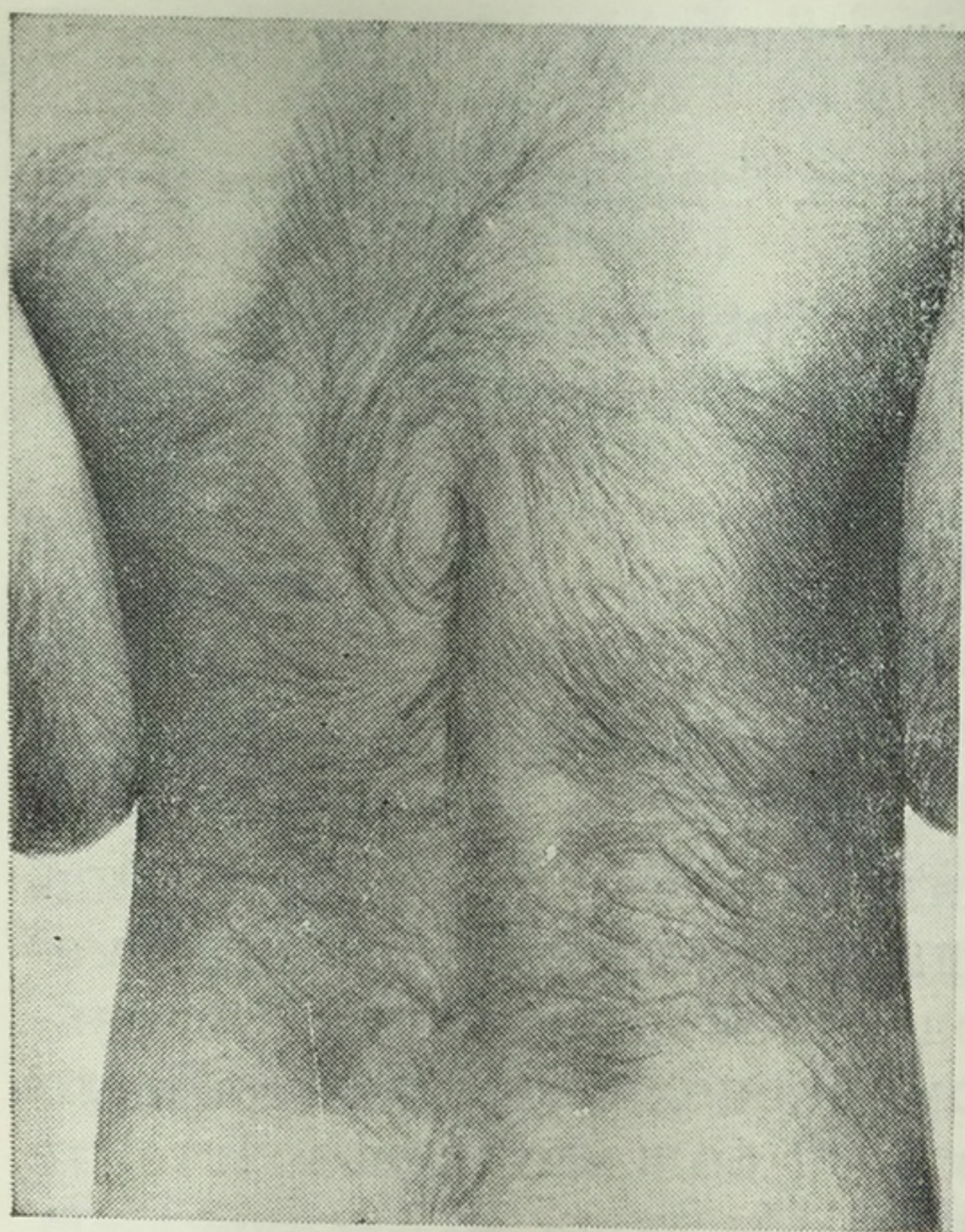


Рис. 42. Синдром олигофрении с гипотрихозом. Типичная спина больного.

Нередко выслушивался систолический шум в сердце, на ЭКГ выявлялось нарушение проводимости с частичной блокадой ножки пучка Гиса. случаев точно диагностированного врожденного порока сердца мы не наблюдали.

Неврологические симптомы проявлялись понижением мышечного тонуса, у некоторых детей со снижением сухожильных рефлексов. В других случаях отмечалось их оживление. Мышечная гипотония накладывала отпечаток на выражение лица, описанное выше: опущенные щеки, тяжелые веки, оттопыренная нижняя губа. Наблюдались также моторная неловкость, медлительность.

У некоторых детей были нерезкие явления атаксии, очень часто слюнотечение.

Судорожный синдром наблюдался только у 3 детей, причем у 2 лишь на высоте лихорадки. Еще у 3 детей были редкие приступообразные состояния без потери сознания с резкой бледностью, вялостью, обездвиженностью.

На рентгенограмме черепа у большинства больных видели усиление пальцевых вдавлений, растянутость швов и другие признаки повышения внутричерепного давления. На рентгенограммах кистей изменений структуры пальцевых фаланг не отмечено, иногда были повышенная порозность костей, небольшое отставание костного возраста. Эти изменения не были постоянными.

На ЭЭГ отмечается недостаточная по возрасту сформированность альфа-ритма, доминирование медленной активности (5—6 колебаний в секунду), особенно в затылочной и теменно-височных областях.

дети имели хронический гайморит, хронический ринит, 6 детей — аллергический конъюнктивит.

С рождения у детей были выражены общая вялость, мышечная слабость, они имели плохой аппетит, были пастозными, бледными, склонными к анемии. Очевидно, этими симптомами объясняется то, что 8 из 20 больных в раннем возрасте ставили диагноз гипотиреоза.

Наиболее типичные изменения соматического состояния больных представлены в табл. 5.

У больных имелись также неспецифические изменения дерматоглифики, иногда встречалась поперечная борозда.

Умс
психоп
чались
Сре
олигоф
сти); у
пограни
психиче
Рече
всех сл
олигоф
ведущи

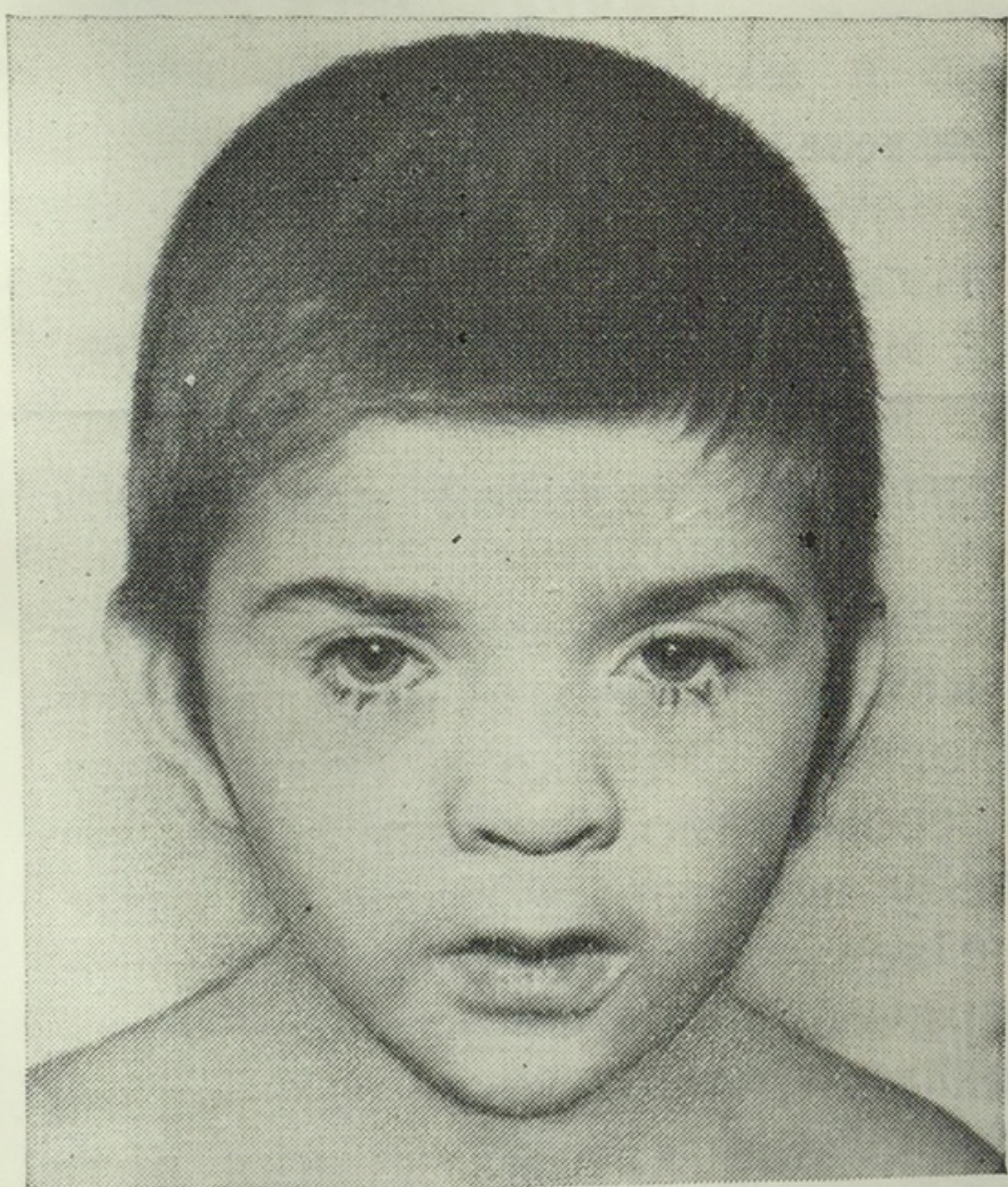
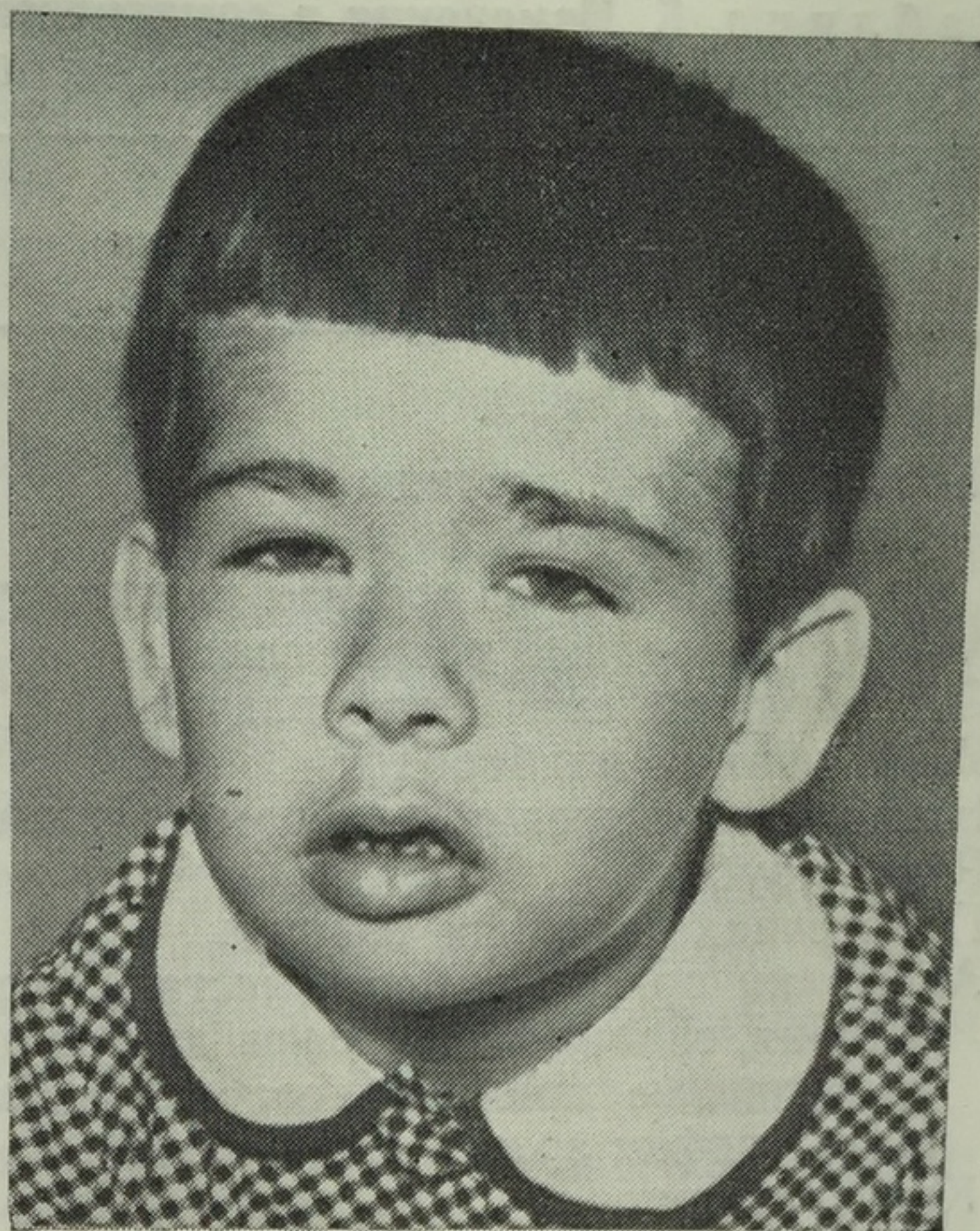
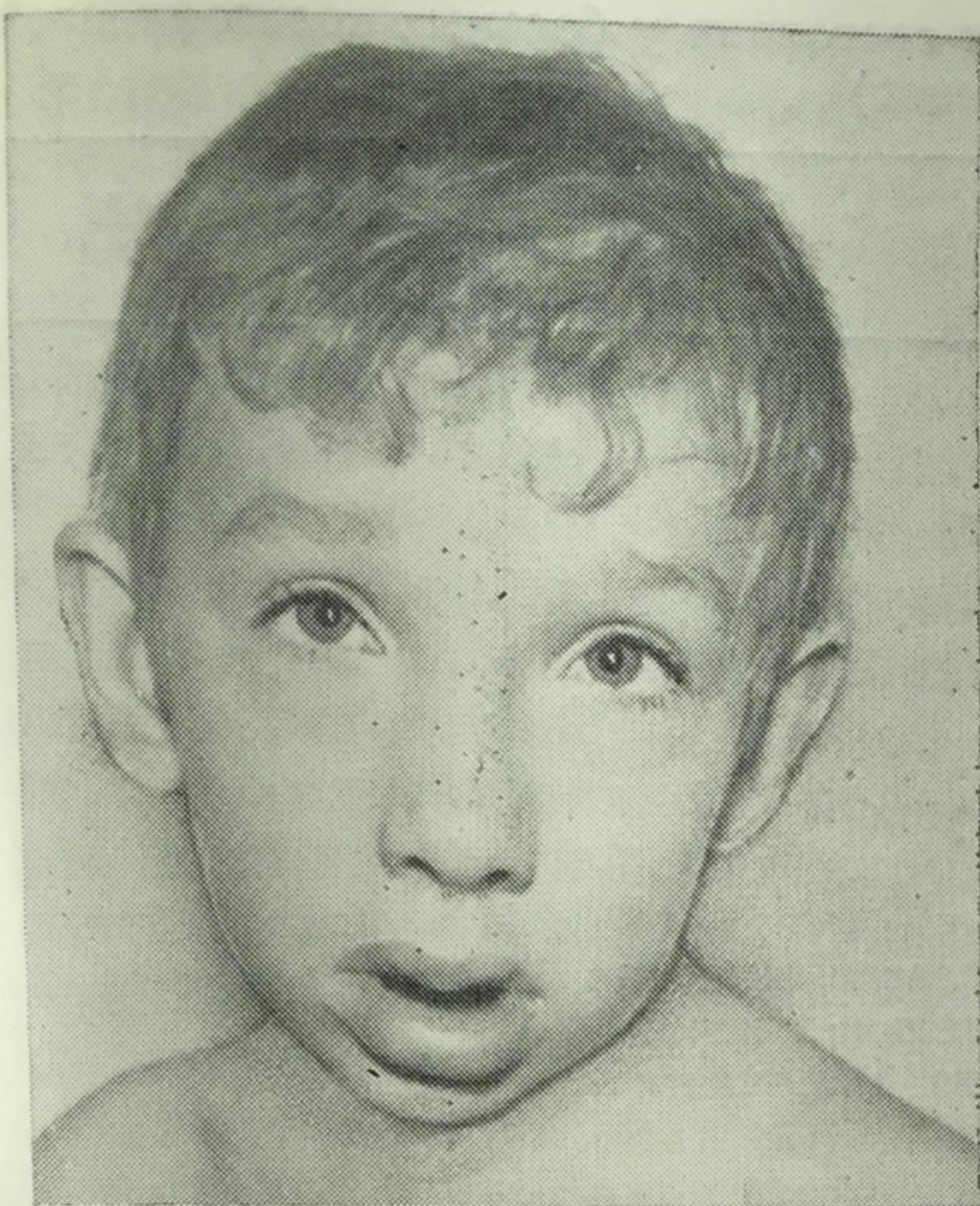


Рис. 43. Синдром олигофрении с гипертрихозом. Типичное лицо больного (сверху слева).

Рис. 44. Синдром олигофрении с гипертрихозом. Ребенок 7 лет (сверху справа).

Рис. 45. Нерезко выраженные черты. Синдром олигофрении с гипертрихозом. Ребенок 9 лет.

Умственная отсталость. Весьма сходны у всех больных и психопатологические изменения, хотя дети значительно различались по глубине интеллектуального дефекта.

Среди изученных нами больных было 7 детей с тяжелой олигофренией (в степени глубокой дебильности и имбецильности); у остальных были нерезко выраженная дебильность или пограничный уровень интеллекта, расцененный как задержка психического развития (2 ребенка).

Речевые нарушения проявлялись в разной степени, но во всех случаях их выраженность была больше, чем обычно при олигофрении. У 3 наблюдаемых нами детей речевой дефект был ведущим симптомом в клинической картине психопатологиче-

Таблица 5. Изменения в соматическом состоянии у больных «олигофренией с гипертрихозом» (20 обратившихся больных)

Изменения	Число детей с аномалиями
Гипертрихоз на теле	20
Длинные густые ресницы	19
Пастозность лица	20
Полные губы (оттопыренная нижняя губа)	19
Антимонголоидный разрез глаз	12
Своеобразный синий цвет радужки	16
Уменьшенный подбородок	18
Низко расположенные деформированные уши	10
Редкие зубы	12
Поперечная ладонная борозда	8
Аномалии органа зрения (нистагм, косоглазие, высокая миопия, гипоплазия и глиоз дисков зрительных нервов, врожденные аномалии сосудов глазного дна, частичная атрофия зрительных нервов)	11
Крипторхизм	3/11 (мальчики)
Деформация ушных раковин	9
Врожденная косолапость	
Депигментированные и сосудистые пятна на теле	6
Частые пневмонии и ОРВИ с рождения	19
Хронический гайморит	14
Аллергический конъюнктивит	8

ских нарушений (при негрубой интеллектуальной недостаточности).

Этим больным ставили диагноз моторной алалии — так четко было выражено расхождение между речевым недоразвитием и общим интеллектуальным уровнем. Однако в большинстве случаев речевые нарушения, несомненно, имели характер дизартрии. Уже в раннем возрасте у некоторых больных отмечались очень тихий крик, неумение зевать, смеяться, что свидетельствовало о поражении периферического речевого аппарата.

В других, более легких случаях на первый план выступала слабая речевая активность, недостаточная автоматизация речи при логопедических занятиях при отсутствии дизартрии.

Таким образом, речевая система поражалась в целом, что у одних больных проявлялось грубой дизартрией, у других — задержкой развития речи. У всех больных отмечалась положительная возрастная динамика в развитии интеллекта и речи.

Что касается других психопатологических нарушений, то всем детям были свойственны вялость, аспонтанность, медлительность, а также выраженные колебания психического тонуса, что у более старших детей резко сказывалось на работоспособности.

Трудностей поведения у больных, как правило, не наблюдалось. Наоборот, дети были беззащитны, не могли за себя постоять в детском коллективе.

Заслуживает внимания, что наиболее сходной при данном синдроме была не степень интеллектуальной недостаточности, а ее структура и дополнительные психопатологические особенности. Если по степени интеллектуального недоразвития дети распределялись от пограничной умственной отсталости до выраженной имбецильности, то речевые и личностные нарушения с неизменным постоянством были отмечены у всех больных.

Таким образом, выраженное сходство соматических нарушений у 20 больных не оставляет сомнения в том, что данное поражение является своеобразной, четко очерченной, клинически самостоятельной формой умственной отсталости. Постоянство интеллектуального недоразвития и однотипность структуры психопатологических нарушений при данном синдроме свидетельствуют в пользу общего патогенеза поражения мозга при этом дефекте, несомненно, связанного с патогенетическими механизмами, обуславливающими другую его симптоматику.

Дифференциальная диагностика основана на отграничении поражений с наиболее типичными при данном синдроме соматическими изменениями.

Так как постоянным и самым ярким признаком синдрома является первичный, отмечавшийся с рождения, так называемый ланугинозный гипертрихоз, дифференциальная диагностика проводилась прежде всего с теми заболеваниями, которые сопровождаются первичным гипертрихозом. Все варианты гипертрихоза, сочетающегося с преждевременным появлением вторичных мужских половых признаков, исключаются, поскольку этих симптомов не отмечалось ни у одного из наблюдавшихся нами детей. Гипертрихоз имеется также при ряде известных форм олигофрений: синдромах Корнелии де Ланге, Рубинштейна — Тэйби, при трисомии-18, при лепречаунизме. Дифференциальная диагностика с этими заболеваниями не вызывает затруднений, так как все они сопровождаются специфическими для каждой формы соматическими признаками, совсем иными, чем при данном синдроме. Гипертрихоз нередко развивается при мукополисахаридозах. У 3 детей в раннем возрасте подозревали это заболевание; черты лица и общая пастозность давали основание для такого подозрения. Однако, помимо ряда клинических отличий, биохимическое обследование легко исключает заболевания этой группы.

Многим наблюдавшимся нами больным в раннем возрасте ставили диагноз гипотиреоза и проводили длительное лечение тиреоидином, но при обследовании и динамическом наблюдении этот диагноз у всех детей был отвергнут. Такие характерные для гипотиреоза симптомы, как резкое отставание костного возраста и повышение уровня холестерина, при данном синдроме не встречаются.

В двух случаях в раннем возрасте детям ставили диагноз нередко наследственного заболевания — муковисцидоза, так как основное внимание врачей привлекали частые респиратор-

ные заболевания: бронхиты, пневмонии, катары верхних дыхательных путей. Это заболевание при дальнейшем наблюдении легко исключается. Муковисцидоз имеет совершенно иную динамику; для него характерны нарастание воспалительных изменений в легких, развитие бронхоэктазов. При данном синдроме катаральные заболевания ослабевают и на первый план выступают психопатологические нарушения. Кроме того, подозрение на муковисцидоз может возникнуть лишь тогда, когда не принимаются во внимание гипертрихоз и специфические особенности лица. В сомнительных случаях можно использовать применяемую для диагностики муковисцидоза потовую пробу.

Наиболее близкими по клинической картине к данному заболеванию следует считать 3 описанных в литературе синдрома: доминантно наследуемый гипертрихоз с гиперплазией десен [Witkop C., 1971], так называемый врожденный ланугинозный гипертрихоз [Beighton C., 1970] и синдром Коффина — Сирис [Coffin G., Siris E., 1970]. Первый из этих синдромов нередко сочетается с умственной отсталостью. Гиперплазия десен развивается с 4—5 лет. Однако у всех наблюдавшихся нами больных, в том числе и у старших детей, отсутствовал такой важный, опорный для диагностики симптом данного поражения, как гиперплазия десен. Кроме того, для данного поражения характерны все же иные, хотя и несколько сходные, особенности в строении лица с акромегалоидностью, крупными зубами. Помимо этого, описанный нами синдром в отличие от гипертрихоза с гиперплазией десен встречался только спорадически, тогда как синдром с гингивальной гиперплазией — доминантно наследуемый.

В литературе есть описание так называемого ланугинозного гипертрихоза у новорожденных со своеобразным лицом и ранней внезапной смертью без видимой причины [Beighton P., 1970].

Трудно говорить об отличии этого синдрома, отмеченного только у новорожденных, от фенотипа обсуждаемых нами больных. Однако авторы подчеркивают все-таки иные особенности: своеобразные черты лица с нижним прогнатизмом, так называемое обезьянье лицо. Наблюдений, прослеженных в динамике, в литературе нет.

Наибольшее сходство описанное нами поражение имеет с синдромом Коффина — Сирис [Coffin G., Siris E., 1970]. Для синдрома Коффина — Сирис также характерны гипертрихоз с рождения, повторные заболевания органов дыхания, своеобразное лицо с широким носом и большим ртом. Однако синдром Коффина — Сирис включает ряд костных аномалий, которых не было при наблюдавшемся нами дефекте. Это в первую очередь отсутствие надколенника, а также концевой фаланги V пальцев кисти и стоп. Кроме того, синдром Коффина — Сирис сопровождается выраженной внутриутробной задержкой

развития. Средняя масса тела при рождении составляет, по данным литературы, 2540 г [Лазюк Г. И. и др., 1983], а у 20 наблюдавшихся нами больных она была равна в среднем 3047 г. Синдром Коффина — Сирис сопровождается постнатальной задержкой прибавки массы и длины тела, еще более выраженной, чем внутриутробная задержка. При наблюдавшемся нами заболевании этого не было. Кроме того, интеллектуальный дефект у больных с синдромом, описанным Г. Коффином, Е. Сирис, был очень глубоким (как правило, идиотия, реже имбецильность), что нехарактерно для больных с изученным нами синдромом.

Таким образом, есть основания полагать, что данные наблюдения представляют новый, ранее не описанный синдром.

Основными, опорными для диагноза симптомами этого заболевания являются первичный общий гипертрихоз и своеобразное лицо. Вспомогательную роль в диагностике играют другие соматические изменения, а также однотипная структура умственной отсталости с выраженным речевым недоразвитием.

Этиология данного заболевания остается неясной. Все 20 случаев синдрома были спорадическими. Кровного родства родителей не выявлено. Все 11 sibсов больных были здоровы, интеллектуально полноценны и не имели даже микропризнаков заболевания.

В 18 семьях родители русские, два брака межнациональных, где один из родителей русский, другой — украинец.

Совместно с Д. В. Залетаевым мы исследовали кариотип в 14 случаях, в том числе у 2 больных методом изучения прометафаз. Лишь у одного ребенка выявлена аномалия: сбалансированная транслокация участка хромосомы 1 на хромосому 6. Кариотип обоих родителей данного больного был нормальным. Связь обнаруженной аномалии и описанного феномена остается неясной. Однако можно с уверенностью полагать, что данный синдром не является хромосомным заболеванием.

Не выявлено также каких-либо однотипных биохимических изменений, которые позволили бы говорить о наследственном дефекте обмена. В анамнезе не было никакого экзогенного фактора, способного оказать тератогенное воздействие.

У матерей больных имелась повышенная частота мертворождений и выкидышей (21,6%). По данным М. Г. Блюминой (1976), популяционная частота этих нарушений равна 16%, а по данным Н. П. Кулешова (1979), она еще ниже — 12%. Это может косвенно свидетельствовать в пользу рецессивного наследования с внутриутробной гибелью части пораженных плодов. Выявлено некоторое повышение среднего возраста отцов — 31,3 года; возраст матерей — 26,7 года. Хотя отличия от контрольной группы не достигли статистической достоверности, разница в возрасте матерей и отцов составила более 4½ лет, тогда как в контрольной группе — только 1½ года.

Не исключается и более сложное наследование; в частности, определенная роль может принадлежать специфическому наследственному предрасположению. В пользу этого говорят генеалогические данные.

Анализ родословных показал некоторое накопление патологии, связанной с формированием речи: в 6 семьях из 20 среди родственников I и II степени родства было по несколько лиц с недоразвитием речи. Кроме того, в 3 семьях имелась врожденная глухота, в том числе у 2 детей глухонемыми были родители (причина врожденной глухоты не установлена). Среди родственников одной семьи были также случаи врожденной атрофии зрительных нервов и синдрома Картагенера (с неправильным расположением внутренних органов) и случаи умственной отсталости. Врожденные дефекты и недоразвитие речи были в определенных семьях, а в 11 родословных никакой патологии не выявлено.

Данное поражение, несомненно, развилось внутриутробно, о чем говорят врожденный гипертрихоз и накопление у больных внутриутробно обусловленных аномалий развития.

Соматические изменения при данном синдроме могут свидетельствовать о нарушении регуляции многих функций гипоталамуса: водного обмена (отечность), устойчивости к инфекции, часто отмечаются аллергические состояния, постоянными симптомами являются вялость и аспонтанность. Наконец, сам гипертрихоз является следствием нарушения механизма эндокринной регуляции, хотя в данном случае все это остается неясным.

Исследовали функцию щитовидной железы, так как симптоматика поражения дает основание думать о некоторой ее недостаточности. Исследование проводилось 2 детям методом поглощения ^{131}I щитовидной железой. У обоих больных выявлено снижение функции щитовидной железы: в одном случае поглощение ^{131}I составило 25—30%, в другом — 50—80% нормы.

Калий, кальций и сахар крови — без отклонений от нормы.

У одной больной в раннем возрасте (на 2-м году жизни) была гиперхолестеринемия (9,75 ммоль/л), но при обследовании в 5 лет уровень холестерина у этого ребенка был нормальным (3,75 ммоль/л).

Лечение должно быть направлено на стимуляцию развития речи и моторики. Мы наблюдали положительный эффект от применения препаратов стимулирующего действия (церебролизин, витамины группы В, аминалон, ноотропы, сиднокарб и др.).

Необходимы также массаж и лечебная физкультура (ЛФК). Больным с выраженной заторможенностью, вялостью могут быть рекомендованы небольшие дозы тиреоидина. Состояние детей с более легким нарушением существенно улучшалось при логопедических занятиях. Приведем краткое описание двух наблюдений, наглядно демонстрирующих клиническое сходство картины заболевания.

Маль
ставания
среднее о
Мате
здорового
отстает в
ния у нег
Ребе

дился в
Масса те
ный гипер
соску, пл
бронхитом
отмечают
катаральн
катаральн
ступа с
без судор

В ра
8 мес, сид
лепетной

В 2 г
дилось л
С 4 лет
которое у

По п
от возра
Низкая л
волосы. И
трихоз с
Губы пол
крогнатия
Имеется

Из н
складок
нус сниж
патологии
краниогра
менной о
жены. Тур

Анал
Суточ
8,55 мкм
тип 46, X

Псих
полняет
жестов. I

трия. От
медленно
конструир
стого рас
событий
знает счет

Интел
дебильнос
дизартрие

Девоч
вития реч
Мате

здоровы,
Девоч
Роды в ср

Мальчик 5 лет 1 мес находился на стационарном лечении по поводу отставания в психическом развитии, плохой речи. Родители здоровы, имеют среднее образование.

Матери при рождении ребенка было 24 года, отцу — 28 лет. Отец имеет здорового ребенка от первого брака. Двоюродный брат по линии отца, 7 лет, отстает в психическом развитии, учится во вспомогательной школе. С рождения у него отмечается парез левой руки.

Ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой выкидыша. Родился в срок, в ягодичном предлежании, роды затяжные. Закричал сразу. Масса тела при рождении 3000 г, длина 52 см. С рождения отмечен выраженный гипертрихоз на спине и конечностях. Грудь не брал, вскармливался через соску, плохо прибавлял массу тела. До года был вялым, часто болел ОРВИ, бронхитом. В первые 2 года жизни 4 раза перенес пневмонию. Постоянно отмечаются гнойные выделения из носа. Часто возникают состояния острого катарального ринита, который через сутки проходит, иногда этому сопутствует катаральный конъюнктивит. В 2½ и 3 года без видимой причины было 2 приступа с потерей сознания, цианозом, непроизвольным мочеиспусканием, но без судорог.

В развитии моторики и речи резко отставал: голову начал держать с 8 мес, сидеть с года, ходить с 2 лет. Первые слова произнес только к 5 годам, лепетной речи практически не было.

В 2 года у ребенка диагностирована микседема, и в течение 2 лет проводилось лечение тиреоидином. Затем диагноз гипотиреоза был отвергнут. С 4 лет наметилось значительное продвижение в психическом развитии и некоторое улучшение моторики.

По показателям физического развития ребенок практически не отстает от возрастной нормы. Очень бледен, лицо пастозное, особенно под глазами. Низкая линия роста волос на лбу и на шее. На щеках обильные пушковые волосы. Радужки синего цвета. Ресницы длинные, густые. Выражен гипертрихоз спины, поясницы и конечностей. На голсве волосы редкие, жесткие. Губы полные, особенно нижняя, рот постоянно полуоткрыт. Отмечается микрогнатия, низко расположенные уши. Кисти и стопы массивные, широкие. Имеется небольшая пупочная грыжа.

Из неврологических изменений можно отметить асимметрию носогубных складок (слабее справа), небольшое отклонение языка влево. Мышечный тонус снижен, сухожильные рефлексy несколько повышены. Глазное дно без патологии, слух нормальный, имеются аденоидные вегетации II степени. На краниограмме — гидроцефальная форма черепа с несколько уплотненной тенной областью. Швы с удлинненными рубцами. Пальцевые вдавления сглажены. Турецкое седло в норме.

Анализ крови: Hb 120 г/л, лимф. 6600; СОЭ 3 мм/ч.

Суточная экскреция 17-кетостероидов 22,62 нмоль/л, общий билирубин 8,55 мкмоль/л, холестерин 3,54 ммоль/л, кальций плазмы 2,1 ммоль/л. Кариотип 46, XY.

Психическое состояние: ребенок понимает обращенную к нему речь, выполняет простые инструкции, но общается с окружающими лишь с помощью жестов. Произносит несколько отдельных звуко сочетаний. Выражена дизартрия. Отмечается значительное слюнотечение, моторно неловок, жует очень медленно, голос низкий, глухой. Интеллект снижен. Мальчик справляется с конструированием по показу, знает основные цвета, ему доступен смысл простого рассказа. Однако пространственные обозначения и последовательность событий путает, недостаточно четко сформулированы временные понятия, не знает счета. В работе быстро истощается, отвлекается.

Интеллектуальное недоразвитие расценено как олигофрения в степени дебильности, осложненная общим недоразвитием речи и псевдобульбарной дизартрией.

Девочка 7 лет, находилась на стационарном лечении по поводу недоразвития речи.

Матери и отцу к моменту ее рождения было по 26 лет, оба физически здоровы, но глухонемые. Причина врожденной глухоты осталась неясной.

Девочка от первой беременности, протекавшей с умеренным токсикозом. Роды в срок, затяжные. Родилась в асфиксии с массой тела 3100 г. С первых

месяцев жизни часто страдала ОРВИ, на первом году жизни 3 раза перенесла пневмонию в тяжелой форме, отмечалась умеренно выраженная анемия.

В развитии отставала: сидеть начала с 8 мес, ходить с 1 года 2 мес. Первые зубы появились в 11 мес. Лепетной речи не было. Отдельные слова стала произносить с 2^{1/2} лет, лишь к 3 годам появились простые фразы с грубо нарушенным звукопроизношением. С 3 лет посещает логопедический детский сад.

В возрасте 2 лет у ребенка подозревали гипотиреоз, но затем этот предположительный диагноз отвергли. Было также подозрение на мукополисахаридоз, по поводу чего проводились биохимические исследования, которые не подтвердили этот диагноз.

Длина и масса тела ребенка не отстают от нормы. Кожные покровы бледные, лицо пастозное, особенно под глазами, на лице пушковые волосы, значительный гипертрихоз в области спины, поясницы, конечностей. Радужки синие, длинные густые ресницы. Разрез глаз антимонголоидный с легким эпикантом. Губы пухлые, нижняя губа выпяченная. Подбородок уменьшен, зубы редкие. Отмечаются низко расположенные ушные раковины. Кисти и стопы широкие, концевые фаланги пальцев рук расширенные.

Неврологический статус: мышечный тонус в верхних и нижних конечностях снижен, сухожильные рефлексы живые, в верхних конечностях отмечается легкий хореоатетонидный гиперкинез. Саливация усилена. На глазном дне отмечена врожденная извитость сосудов, выявлена резкая дальность зрения. На краниограмме — открытая гидроцефалия в стадии субкомпенсации. На ЭЭГ — грубая задержка в становлении биоэлектрической активности головного мозга с высокой амплитудой волновых форм (от 160 до 300 мкВ). Биохимических изменений не выявлено.

Сахарная кривая в норме. Анализ крови выявил умеренную анемию: Hb 120 г/л. Кариотип 46, XX.

Девочка охотно вступает в контакт, ориентирована, знает причину помещения в больницу. Трудностей в поведении нет. К детям доброжелательна, ласкова с детьми и взрослыми, любит помогать. При игре с детьми подчиняется, сама активности не проявляет. Психическое состояние характеризуется повышенной утомляемостью, реакциями тормозного типа.

Интеллект на уровне пограничной умственной отсталости (IQ 75) со значительным недоразвитием речи. Импрессивная речь сформирована, в экспрессивной речи резко нарушена фонетика; дефект свистящих, шипящих звуков, звука «р». Движения языка ограничены. Речь в основном сформирована, без грубых лексических и грамматических нарушений, с выступающими на первый план артикуляторными расстройствами.

В отделении состояние ребенка было расценено как задержка психического развития с псевдобульбарной дизартрией. Проводили лечение препаратами стимулирующего действия (церебролизин, аминалон); назначены ЛФК, общеукрепляющая терапия.

В стационаре отмечено значительное улучшение речевого и общего развития. Рекомендовано начать обучение в речевой школе, но в дальнейшем девочка была переведена во вспомогательную школу.

Глава 3. НЕЙРОКУТАННЫЕ СИНДРОМЫ

Нейрокутантные синдромы — это условно выделенная группа заболеваний, не объединенных каким-либо общим или сходным звеном патогенеза. В эту категорию относят ряд самых различных наследственных дефектов, объединяя их лишь по поражению кожи и нервной системы как наиболее ярким симптомам.

Самыми распространенными и наиболее известными из заболеваний этой разнородной группы являются факоматозы.

Термин «факоматоз» был впервые введен голландским оф-

тальмологом. J. van der Hoeve в 1921 г., описавшим при туберозном склерозе изменения на глазном дне в виде пятен (phakos — пятно).

Факоматозы — это системные нарушения, характеризующиеся опухолевидными пороками развития кожи в сочетании с поражением нервной системы, глаз, а нередко и других органов.

К факоматозам относят нейрофиброматоз, туберозный склероз, синдром Стерджа — Вебера и нейроретинальный ангиоматоз Гиппеля — Линдау. Кроме того, в эту группу заболеваний включают под названием «пятный факоматоз» синдром базальных клеточных невусов и фокальную эктодермальную гипоплазию — синдром Горлина — Гольца. Встречаются и другие формы, не выделенные в клинически самостоятельные заболевания, так называемые недифференцированные факоматозы.

Симптомы поражения нервной системы при этих заболеваниях разнообразны: часто имеются умственная отсталость, как прогрессирующая, так и в виде недоразвития, эпилептиформный синдром, различная неврологическая симптоматика, снижение слуха, зрения, изменения функции вегетативной нервной системы. Нередки эндокринные нарушения.

Факоматозы сопровождаются повышенной склонностью к развитию злокачественных новообразований — опухолей, лейкозов.

Заболевания группы факоматозов вызываются действием одного мутантного гена, поражающего одновременно кожу и нервную систему в эмбриональном периоде, — это так называемые нейроэктодермальные дисплазии. Многие случаи встречаются спорадически, очевидно, вследствие вновь возникших мутаций.

Биохимическая основа изменений при факоматозах неизвестна.

Среди умственно отсталых детей нейрофиброматоз и туберозный склероз относятся к числу наиболее часто встречающихся моногенных заболеваний; синдром Стерджа — Вебера — более редкая форма и еще реже диагностируется синдром базальных клеточных невусов. Описание этих 4 форм мы приводим ниже. Синдром Гиппеля — Линдау в контингенте умственно отсталых детей мы не наблюдали ни разу. Он редко сочетается с умственной отсталостью, поэтому в данный раздел не включен, но в нем мы приводим описание малоизвестного, недавно выделенного синдрома с поражением кожи и нервной системы, в патогенезе которого предполагается механизм, родственный таковому при факоматозах. Этот синдром линейных невусов сальных желез с судорогами и умственной отсталостью.

Помимо факоматозов, в главе дано описание некоторых заболеваний, сопровождающихся тяжелыми нарушениями нервной системы, при которых именно кожные проявления играют существенную роль в диагностике.

Нейрофиброматоз Реклингхаузена

Детальное клиническое описание синдрома было дано Реклингхаузенем в 1882 г., хотя заболевание неоднократно описывали и ранее.

Нейрофиброматоз является одним из самых частых моногенных наследственных заболеваний: его популяционная частота составляет 1:3000 новорожденных [Witkowski R., Proctor O., 1976].

В контингенте умственно отсталых детей нейрофиброматоз встречается на порядок чаще; среди учащихся вспомогательных школ-интернатов его частота составила 1:260 [Маринчева Г. С., 1971].

Клиническая картина. Основным клиническим признаком заболевания в детском возрасте являются множественные «кофейные» пятна на коже (рис. 46); иногда они имеются уже при рождении, но чаще появляются несколько позднее, как правило, в первом десятилетии жизни. Они постепенно увеличиваются в числе и размерах. Обычно их форма овальная, они расположены на различных частях тела, но чаще на груди, спине, животе. Размеры пятен различны — от точечных до нескольких сантиметров в диаметре. Патогномоничны для заболевания высыпания мелких кофейных пятнышек, похожих на веснушки, в подмышечной ямке. Следует подчеркнуть, что пятна кофейного цвета нередко встречаются и у здоровых детей, что затрудняет диагностику нейрофиброматоза.

Г. Crowe и соавт. (1956) на основе проведенных генеалогических исследований считают, что по крайней мере 6 пятен диаметром не менее 1,5 см позволяют ставить диагноз нейрофиброматоза.

На коже можно отметить и другие изменения: сосудистые пятна, участки депигментации, гипертрихоз, очаговое поседение волос. С возрастом на коже у больных появляются весьма характерные мягкие на ощупь светлые опухоли, имеющие форму папиллом или более плоские. Эти высыпания при надавливании как бы проваливаются в кожу — симптом «кнопки звонка». Их число сильно варьирует — от единичных до нескольких сотен.

Данный признак отмечается обычно только у подростков и взрослых, реже — у детей старшего возраста. У маленьких детей мы его не наблюдали ни разу.

Помимо кожных высыпаний, встречаются подкожные опухоли, так называемые плексиформные невромы. Они обычно округлые («бусинки»), диаметром 1—2 см, редко крупнее, подвижные, не прикреплены к коже, лежат по ходу нервных стволов. Иногда подкожных опухолей много, в других случаях удается обнаружить не более 1—2 узелков. Скорость роста опухолей очень различна. Обычно они не изменяются несколько лет, а потом вдруг могут начать быстро расти. Как правило, опухоли не нарушают функции периферических нервов, но при

сильном сдавлении нервного ствола могут вызывать боль, парезы и параличи.

Расположенные по ходу черепных нервов невромы могут нарушать их функцию, что нередко сопровождается снижением слуха или зрения и другими симптомами.

У некоторых больных развиваются диффузные извилистые образования, составляющие дольчатые массивные очаги, — «нейроматозный элевантиаз». Мы отмечали сочетание нейрофиброматоза с множественными ксантомами.

Нередки изменения костной системы: сколиозы, псевдоартрозы, локальный гигантизм.

Больных отличает врожденная диспластичность лица: гипертелоризм, аномалии глазных щелей, неправильная форма черепа, деформация ушных раковин и др.

Можно отметить некоторое сходство облика детей, страдающих нейрофиброматозом: голова, как правило, крупная, черты лица грубоватые, несколько акромегалоидные, кисти рук и стопы большие, широкие, шея короткая. Очень часто грудная клетка деформирована — куриная грудь, вдавленная грудина. В более старшем возрасте у мальчиков отмечается некоторая евнухоидность: высокий таз, длинные ноги, задержка появления вторичных половых признаков. Нередко у детей имеются и врожденные пороки развития: вывих тазобедренного сустава, пороки сердца.

В более старшем возрасте в процесс могут вовлекаться внутренние органы, встречаются опухоли слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, почек, легких, сердца.

У 5—10% больных происходит злокачественное перерождение опухолей, особенно при внутренней их локализации. Малигнизация развивается обычно у больных зрелого и пожилого возраста.

Умственная отсталость и другие симптомы поражения ЦНС. Нейрофиброматоз встречается в двух формах: так называемой центральной и периферической.

При опухолях в полости черепа развивается самая различная симптоматика в зависимости от их локализации и темпов роста: деменция, эпилепсия, афазия и т. п.

Описаны многочисленные опухоли хиазмы (глиомы), мозжечка, спинного мозга (особенно *cauda equina*). При глиоме

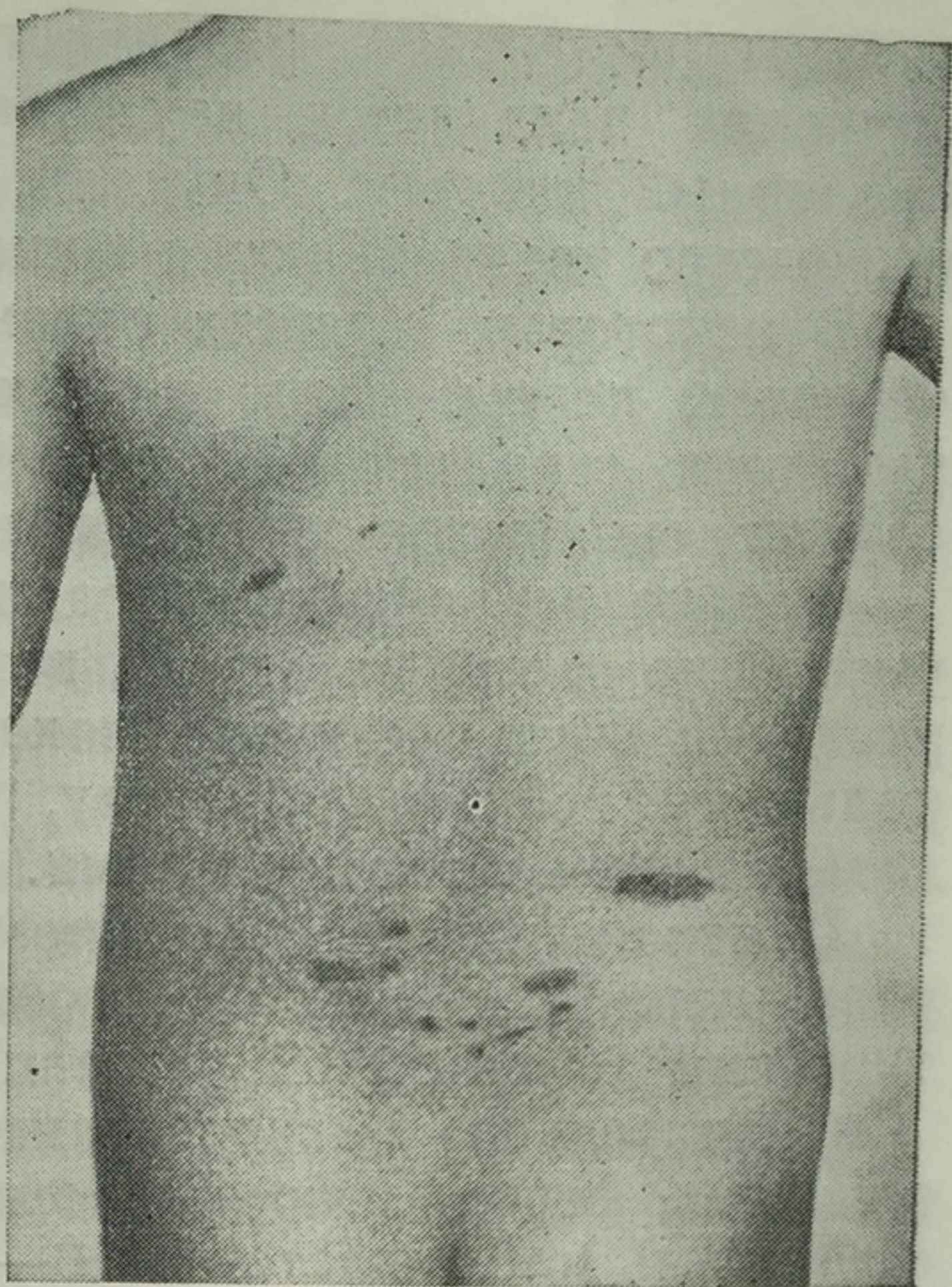


Рис. 46. Нейрофиброматоз Реклингхаузена. Типичные овальные «кофейные» пятна. Ребенок 8 лет.

хиазмы постепенно развивается слепота. При мозжечковых опухолях появляется неустойчивость походки, атаксия, cerebellarный нистагм. Опухоли, расположенные в полости черепа, быстро увеличиваются в числе и размерах.

В некоторых случаях оказываются пораженными почти все черепные нервы. Чаще других, особенно если имеется единственный узел, страдает VIII нерв с одной или двух сторон. В этих случаях снижается слух до полной глухоты.

Однако нейрофиброматоз, так часто встречающийся среди умственно отсталых людей, возникает не из-за опухолевых разрастаний внутричерепной локализации. Они свойственны центральному нейрофиброматозу, который может и не сопровождаться кожными изменениями.

Центральный нейрофиброматоз встречается значительно реже периферического и, возможно, обусловлен другим генетическим дефектом [Supernean D. et al., 1982].

Значительное распространение в популяции имеет периферическая форма нейрофиброматоза, при которой умственная отсталость наблюдается у 40—50% больных, чаще не глубокая и не прогрессирующая.

Отставание нередко обнаруживается уже в раннем возрасте, проявляясь задержкой в становлении моторики и речи. В этом же возрасте почти постоянно диагностируется гидроцефалия, иногда с выраженным беспокойством ребенка. У детей дошкольного возраста часто на первый план выступает речевое недоразвитие; у некоторых больных с выраженным интеллектуальным дефектом наблюдаются двигательная расторможенность, резкие аффективные вспышки.

Более легкие варианты психического недоразвития при данном синдроме имеют некоторую, хотя и непостоянную, специфичность. Больным свойственна сохранность личности при недоразвитии познавательных функций. У детей школьного возраста часто наблюдаются вялость, слабость побуждений, астенические и ипохондрические явления, немотивированные колебания настроения, навязчивости.

Умственная отсталость при периферическом нейрофиброматозе имеет положительную динамику, которая вообще характерна для неглубокой олигофрении. Никаких симптомов прогрессирования интеллектуального дефекта с возрастом при периферическом нейрофиброматозе не наблюдается.

В основном преобладают случаи неглубокой умственной отсталости, хотя встречаются больные и с выраженным интеллектуальным недоразвитием (олигофрения в степени имбецильности).

Иногда интеллектуальное снижение у больных заметно только при сравнении с интеллектуальным уровнем здоровых членов семьи; оно не достигает степени олигофрении.

На рентгенограмме черепа, как правило, выявляются черты открытой гидроцефалии. ЭЭГ при периферическом нейро-

фиброматозе с интеллектуальным недоразвитием может не показывать никаких отклонений от возрастной нормы. В части случаев отмечается повышение активности мезодиэнцефальных структур или их неустойчивое функциональное состояние. У многих больных недостаточно сформирован альфа-ритм.

Патологическая анатомия, этиология и патогенез. Пигментные «кофейные» пятна образуются в результате увеличения размеров пигментонесущих образований (меланосом) в мальпигиевых клетках, а не вследствие увеличения числа пигментных клеток. Опухоли (фибромы, нейрофибромы) чаще состоят в основном из зрелых фибробластов, но в некоторых областях возможна пролиферация клеток.

При центральной локализации поражения, кроме нейринома из оболочек черепных нервов и спинальных корешков, описывают различные типы церебральных глиом. Встречаются также менингиомы и эпендиомы.

При непрогредиентной умственной отсталости находят нарушения корковой цитоархитектоники с гетеротопией нейронов [Rosman N., Pearel J., 1967].

Поражение вызывается аутосомно-доминантным геном с полной пенетрантностью и резко варьирующей экспрессивностью.

Процент случаев, обусловленных свежей мутацией, колеблется от 50 до 85; по данным А. С. Сергеева (1973), он равен 77.

Первичный биохимический дефект, лежащий в основе патогенеза поражения, остается неясным, но действие мутантного гена начинается во внутриутробном периоде. С пренатальным действием мутации связан и патогенез непрогрессирующей умственной отсталости: нарушается процесс миграции нейронов.

Лечение. Специфического лечения нет. В ряде случаев опухоли удаляют хирургическим путем.

Патогенез заболевания связан с опухолевыми разрастаниями, поэтому стимулирующие препараты детям назначать не рекомендуется. Проводится лечение гидроцефалии.

При **медико-генетическом консультировании** необходимо учитывать очень большую вариабельность проявлений нейрофиброматоза: у носителей гена могут быть только единичные кофейные пятна.

Приводим типичное наблюдение, которое позволяет продемонстрировать не прогрессирующее интеллектуальное недоразвитие при нейрофиброматозе — заболевании с прогредиентной другой симптоматикой.

Пробанд — мальчик 15 лет, ученик 7-го класса вспомогательной школы-интерната. Родился от третьей беременности, протекавшей нормально. Роды в срок. Масса тела при рождении 2300 г. Матери при его рождении было 37, отцу 36 лет. Мать здорова, работает в колхозе, два ее брата погибли на фронте, две сестры живы, имеют взрослых здоровых детей и внуков.

Отец мальчика умер в возрасте 50 лет от «саркомы ноги». По словам матери пробанда, у него были коричневые пятна на коже и еще «какие-то узелки». К врачам по этому поводу не обращался. Тетки и дядя по линии отца живут в других городах, сведений о них нет.

Мать всегда считала сына здоровым, на изменения кожи внимания не обращала, когда появились «кофейные» пятна, не помнит. Мальчик начал ходить с 1 года 2 мес, говорить с 2 лет.

В 7 лет пошел в массовую школу, окончил 2 класса, но не успевал и через 2 года был переведен во 2-й класс вспомогательной школы-интерната. Сейчас учится на «4» и «3». Хуже успевает по русскому языку.

Мальчик отстает в физическом развитии. Длина тела 154 см, масса тела 46 кг. Телосложение с евнухоидными пропорциями — длинные ноги, высокий таз. Вторичные половые признаки только намечаются. На коже груди, спины, живота, шеи и рук — обильные пятна кофейного цвета диаметром от 3—5 мм до 4—5 см. На коже груди единичные опухолевидные разрастания диаметром 1,5 см.

Неврологический статус: очаговых симптомов не выявлено. Зрение снижено — миопия. На глазном дне патологии не отмечается. Рентгенограмма черепа без патологических изменений.

Психический статус: мальчик спокойный, вежливый, охотно беседует, откровенен. Хорошо ориентирован в быту, в курсе всех домашних дел, беспокоится о доме, о матери. Запас сведений ограничен: назвал 5 больших городов, главные реки. Знает имена космонавтов и основные события в стране. Счет до 100 ему доступен. Простую задачу в два действия решил, более сложные не решает. Память относительно неплохая. Любит читать, читает довольно быстро, но рассказывает с трудом, по вопросам. Основной сюжет просмотренного кинофильма не улавливает. Доступен переносный смысл только самых простых пословиц. Смысла незнакомых пословиц не понимает: «Не плюй в колодец...» — «колодец забрасывать не надо, туда все кидать, ведь он пригодится». Метафору «каменное сердце» объясняет правильно: «Это когда человеку никого не жалко». Различия в значении отвлеченных понятий не понимает. Сравнивая понятия «обман» и «ошибка», говорит: «Обман — это когда обманули, а ошибка — когда ошиблись»; «обман бывает чаще, а ошибка реже». С классификацией геометрических фигур не справился, разложил только по цвету и размеру, даже после обучения.

Моторно неловок, не любит шумных и подвижных игр, друзей в интернате не имеет. Послушен, охотно выполняет поручения старших.

Эмоционально отзывчивый, привязан к матери, брату. Хочет помогать дома («скорее хочу работать»).

Из школьных характеристик и данных анамнеза видно, что за 5 лет обучения в интернате мальчик продвинулся в развитии. Во 2-м классе массовой школы отмечали большое старание, но очень слабые способности. Всегда отличался трудолюбием, аккуратностью, вежливостью. По словам педагогов, «мальчик стремится изжить свои недостатки; скромный, застенчивый, держится вдали от коллектива».

Брат пробанда, 21 года, не работает и не учится. Окончил 8 классов вспомогательной школы-интерната, где учился очень плохо.

С раннего детства на коже отмечались множественные коричневые «родимки», на которые никто внимания не обращал. С 13—14 лет постепенно появилось искривление позвоночника; ортопедического лечения не получал.

В настоящее время у юноши выраженное искривление позвоночника — кифосколиоз. Выступает левая лопатка, вдавлена грудина, длинные конечности, высокий таз. На коже множественные пятна кофейного цвета, плотные узелки по ходу нервов, липомы, тестовидные опухоли с измененными просвечивающими сосудами.

Психический статус: выражение лица хмурое, отвечает односложно. Жалоб не предъявляет, лечиться не хочет, удручен своим физическим недостатком. Хотел бы иметь хорошую специальность, но стремления учиться не обнаруживает. В колхозе работать не хочет. Интеллект значительно снижен. Не понимает пословиц и поговорок, не улавливает переносного смысла выражения «каменное сердце»: «Это оно болит». Счет в пределах 100 и решение простых задач ему недоступны. IQ 62.

На рентг
без патологии
Заключен
в данной сем
был поражен
ферическая ф
имеет характ
интеллектуал
стик, а также
какой-либо п
чается полож

Синдром С

Синоним

В 1878
пятном на
ной стороне
сосудистая
что и на л
данные пр
и др.

Данные
до 1 : 5000.

Л. В. К
шую попул
Этот показ
вариант ан
Среди у
ра встречае
больных с
тота состав

Клиниче
кожи, пора
Кожные
ребенка им
иногда рас
судистые п
невус одно
лица. Реже
шей, конеч
изменения
гипоплазии

Поражен
раняется на
дно.

Ангиома
ложняется
глаз: колоб

8 Заказ № 1155

На рентгенограмме черепа — черты открытой гидроцефалии. Глазное дно без патологии.

Заключение: диагноз нейрофиброматоза Реклингхаузена у двух братьев в данной семье не вызывает сомнения. Очевидно, в предыдущем поколении ферическая форма поражения. Интеллектуальное снижение в обоих случаях имеет характер олигофрении в степени дебильности, но у старшего брата интеллектуальный дефект больше. Изучение анамнеза, школьных характеристик, а также структуры дефекта позволяет сделать вывод об отсутствии какой-либо прогрессивности интеллектуального снижения. Наоборот, отмечается положительная возрастная динамика.

Синдром Стерджа—Вебера

Синонимы: кожно-мозговая ангиома, энцефалотригеминальный ангиоматоз.

В 1878 г. Sturge описал больную с врожденным сосудистым пятном на лице и фокальными судорогами на противоположной стороне тела. Он предположил, что при данном поражении сосудистая аномалия существует и в мозге на той же стороне, что и на лице. Позже клинические описания и анатомические данные при сходном поражении опубликовали Veber, Grabbe и др.

Данные о частоте синдрома сильно разнятся — от 1:100 000 до 1:5000.

Л. В. Калинина, Е. И. Гусев (1981) приводят очень большую популяционную частоту синдрома среди детей — 7,4%. Этот показатель включает не только энцефалотригеминальный вариант ангиоматоза, но и другие его формы.

Среди умственно отсталых детей синдром Стерджа — Вебера встречается в 7—8 раз реже, чем туберозный склероз. Среди больных с тяжелым интеллектуальным недоразвитием его частота составляет 1—2:1000 [Crome L., Stern K., 1972].

Клиническая картина складывается из триады: ангиома кожи, поражение глаза и неврологические симптомы.

Кожные изменения отмечаются уже с рождения. На лице ребенка имеются отграниченные, не возвышающиеся над кожей, иногда расщепляющиеся по ходу ветвей тройничного нерва сосудистые пятна — так называемый портвейновый невус. Чаще невус односторонний, обычно не переходит среднюю линию лица. Реже сосудистое пятно расположено на коже головы, шеи, конечностей. Возможен и двусторонний невус. Невоидные изменения могут захватывать также костную ткань с вторичной гипоплазией вовлеченных частей скелета (рис. 47).

Поражение глаза обусловлено ангиомой, которая распространяется на конъюнктиву, радужку, цилиарное тело и глазное дно.

Ангиоматоз сосудистой оболочки глаза, как правило, осложняется глаукомой. Могут встречаться и другие аномалии глаз: колобома, катаракта, гетерохромия радужки.

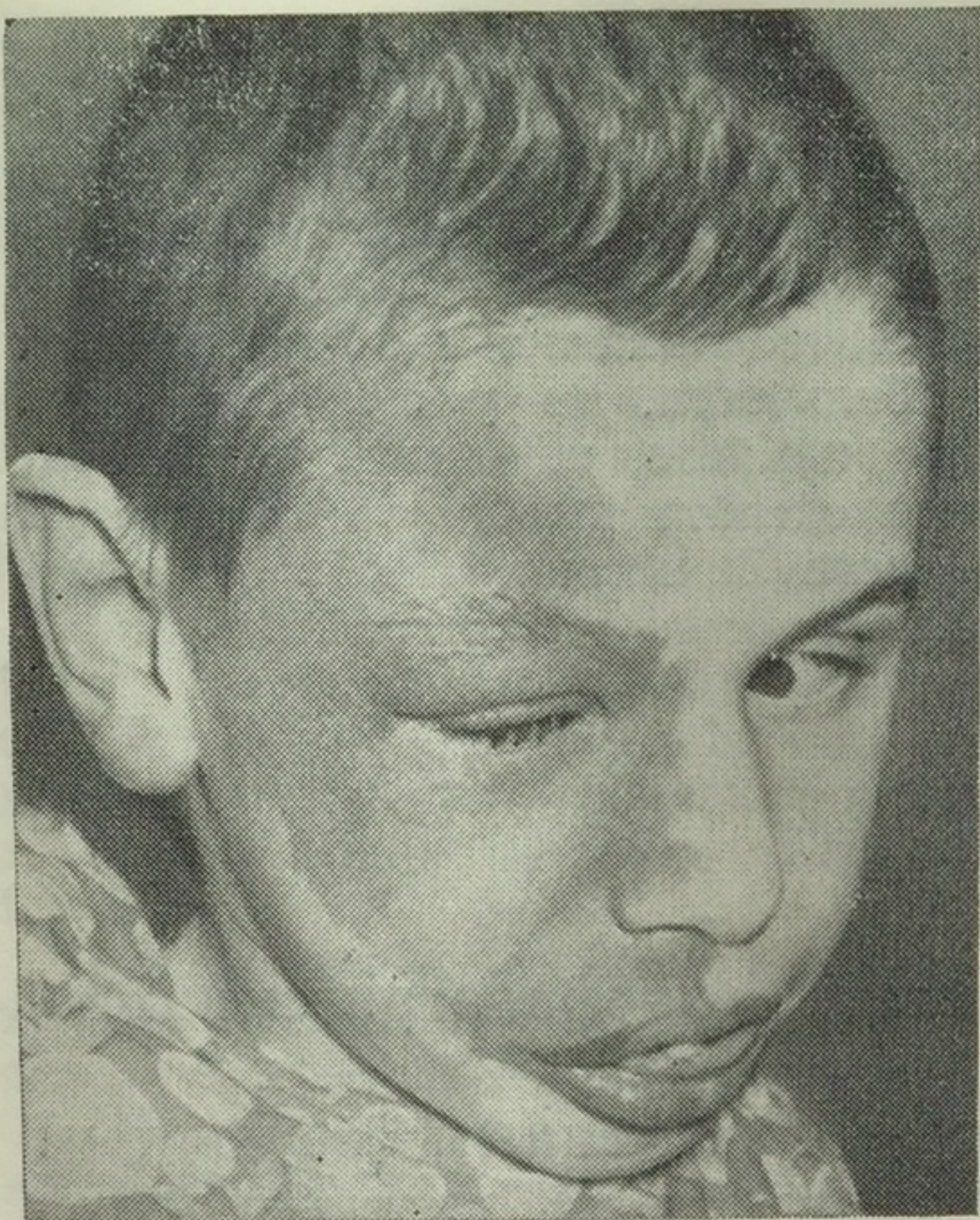


Рис. 47. Синдром Стерджа — Вебера.
«Портвейновый» невус.

У большинства больных имеются признаки диспластичности, особенно лица, ушей. Нередки также врожденные пороки сердца.

Изменения нервной системы обусловлены ангиомой мозга. Обычно очень рано, в первые 6 мес жизни, у больных начинаются приступы судорог на стороне, противоположной локализации ангиомы лица. Частота приступов различна—от единичных в месяц до 5 и более в сутки. Судороги чаще фокальные: тонические односторонние у маленьких детей, джексоновские в более старшем возрасте. Встречаются и общие судорожные приступы с потерей сознания.

Очень рано появляются двигательные нарушения: параличи, парезы. Они могут возникать вслед за приступами или предшествовать им. Как правило, у больных имеется гидроцефалия разной степени, иногда уже с рождения. Неврологические изменения могут появиться и позднее—у детей школьного возраста и подростков. В этом возрасте часто возникают мигрени.

На рентгенограмме черепа часто обнаруживают кальцификаты в мозге, преимущественно в теменной и затылочной доле.

На ЭЭГ выявляют обычно грубые изменения в виде отставания альфа-активности от возрастной нормы, дизритмии, острые волны. Наблюдается межполушарная асимметрия с преобладанием медленных волн и спайкоподобных колебаний на стороне пораженного полушария.

Умственная отсталость отмечается очень часто. Разнообразие локализации и сложность патогенеза мозговых нарушений обуславливают большие различия психопатологических проявлений при данном синдроме.

Встречаются все степени умственной отсталости—от задержки развития до идиотии. Частота и стойкость эпилептиформного синдрома также влияет на интеллектуальный дефект; он может и нарастать, и не иметь заметной прогрессивности.

Иногда у больных развиваются эпилептоидные черты личности.

Патологическая анатомия, этиология и патогенез. Анатомический дефект заключается в ангиоматозе сосудистой оболочки. Прилежащие к ней извилины атрофичны, отмечается отложение кальция в стенках мелких сосудов, дегенерация клеток коры головного мозга.

ар
сте
мы
ск
ний
цер
и г
суд
тка

вст
мей
та
сев
обу
дов
в 75

его
тое
ран

эфф
анги
ческ
кож
плас

Г
ских
обсл
шие
неву

Г
исхо
в да
В
го с
случа

Д
Роды
дисты
держи
появи
дорог
вились
в тече
джексо
сторон
фоне

Гистологически обнаруживают аномалии развития сосудов, артериовенозные анастомозы, кавернозные полости, гиалиноз стенок артерий, отложение солей кальция. За пределами ангиомы в мозге находят изменения, обусловленные гемодинамическими нарушениями. Поражение, очевидно, начинается в ранний внутриутробный период в начале васкуляризации кранио-церебральной области. В дальнейшем усиливаются расширение и гиперплазия стенок сосудов, появляются кальцификаты в сосудах и коре головного мозга, развивается атрофия мозговой ткани.

Характер наследования синдрома окончательно не ясен. Он встречается главным образом спорадически, но описаны и семейные случаи — как у сибсов, так и в двух поколениях. Частота семейных форм составляет 15% [Калинина Л. В., Гусев Е. И., 1981]. Большинство случаев заболевания, вероятно, обусловлено свежими доминантными мутациями. При унаследованном поражении отмечена высокая пенетрантность гена — в 75—95% случаев [Cuendet J., 1974].

Возможно, синдром генетически гетерогенен и существуют его рецессивные формы. Иначе трудно объяснить довольно частое заболевание у сибсов (при здоровых родителях), а пенетрантность доминантного гена весьма высока.

Лечение. Противосудорожная терапия иногда оказывается эффективной. В ряде случаев показано хирургическое удаление ангиомы сосудистой оболочки мозга, особенно если неврологические и психические нарушения еще не грубые. В лечении кожных изменений применяют криодеструкцию, радионуклиды, пластические хирургические операции.

При **медико-генетическом консультировании** в спорадических случаях риск для сибсов невысок. Необходимо тщательное обследование членов семьи, так как возможны очень небольшие проявления заболевания (слабо выраженные сосудистые невусы).

При поражении 2 сибсов при здоровых родителях следует исходить из гипотезы рецессивного наследования заболевания в данной семье.

В качестве иллюстрации вариабельности проявлений данного синдрома приводим краткое описание наблюдавшегося нами случая с симптомами заболевания у матери пробанда.

Девочка 3 лет, родилась от первой беременности, протекавшей нормально. Роды в срок, масса тела при рождении 4000 г. Сразу отмечен большой сосудистый невус на лице. С рождения отстает в психомоторном развитии: голову держит с 2 мес, сидит с 8 мес, ходит с 1 года 7 мес. В возрасте 1 года 5 мес появился первый генерализованный судорожный приступ с преобладанием судорог в левых конечностях продолжительностью 10 мин. После судорог развились паралич левых конечностей и асимметрия лица, которые сохранялись в течение 2 сут, а затем прошли. Через 2 нед у ребенка появилась серия джексоновских судорог в левых конечностях, после чего вновь развился левосторонний гемипарез, который тоже регрессировал через несколько дней. На фоне противосудорожного лечения приступы больше не возобновлялись.

Ребенок направлен в медико-генетическую консультацию для определения прогноза для потомства в данной семье.

На коже лица большое ангиоматозное пятно с распространением на волосистую часть головы (больше слева). Внутренние органы — без патологии. Глазное дно нормальное. Рентгенограммы черепа в двух проекциях без изменений. Кариотип 46, XX.

Тонус мышц несколько повышен, сухожильные рефлексy высокие, без четкой разницы сторон.

В контакт не вступает, бегает по комнате, хватает игрушки. На речь не реагирует, сама лепечет отдельные звуко сочетания.

Мать 27 лет, с высшим образованием. До 4 лет страдала приступами, по описанию похожими на аффекто-респираторные. На коже левого предплечья имеется сосудистый невус размером 16×3 см; отмечаются также гипертелоризм и нерезкий экзофтальм. Глазное дно нормальное. Рентгенограмма черепа без патологии.

Сосудистый невус расценен как микропризнак заболевания. Приступообразные состояния в анамнезе, вероятно, также связаны с данной патологией.

Туберозный склероз

Синонимы: эпилоя, болезнь Прингля — Бурневиля.

Впервые заболевание описано еще в конце прошлого века. В среднем его популяционная частота около $1 : 50\,000$. Приводится и бо́льшая частота — $1 : 20\,000$, и меньшая — $1 : 100\,000$.

Среди детей с глубокой умственной отсталостью это одно из нередких менделирующих наследственных заболеваний. В контингенте больных медико-генетического отделения его частота достигает 1%.

Клиническая картина. Первым признаком поражения, часто уже с момента рождения ребенка, служат депигментированные пятна на коже. Их число может быть различным — от единичных до нескольких десятков; размеры различные, иногда более 1 см в диаметре; пятна, как правило, овальные, округлые или листовидные. Другой признак — *adenoma sebaceum*, которая проявляется позднее — к 4—5-му году жизни.

Adenoma sebaceum представляет собой бледные или розовато-красные узелковые высыпания в виде просяных зерен, плотных на ощупь. Сыпь расположена главным образом на лице в виде бабочки и на подбородке (рис. 48). Название «сальные аденомы», данное этим образованиям в прошлом веке, не соответствует их гистологическому строению. Структура этих опухолей обусловлена гиперплазированными сосудами, сальными железами и незрелыми волосными фолликулами.

Реже у больных с возрастом появляются участки «шагреневой кожи», обычно в пояснично-сакральной области, фибромы вокруг ногтевых лож, очаги гиперпигментации. Поражение глаз характеризуется факоматозными изменениями сетчатки, реже катарактой, узелковыми изменениями конъюнктивы, пигментной ретинопатией.

Общей диспластичности, свойственной больным нейрофиброматозом Реклингхаузена, у детей с туберозным склерозом не наблюдается.

У больных имеется склонность к развитию опухолей. Особенно часто встречаются рабдомиома сердца и опухоли почек.

Поражение нервной системы проявляется главным образом судорогами и умственной отсталостью. При тяжелом поражении бывают частые судорожные приступы. Они впервые возникают, как правило, очень рано — на 1—2-м году жизни.

Эпилептиформный синдром имеет самый различный характер. Встречаются все типы судорог: «кивки», «клевки», абсансы, развернутые и фокальные приступы. Обычно приступы быстро становятся полиморфными, очень частыми и плохо поддаются противосудорожному лечению.

К 6—7-летнему возрасту судороги могут спонтанно прекратиться, но остается глубокий интеллектуальный дефект.

Внезапно появившиеся судороги с остановкой или быстрым регрессом психического развития ребенка в сочетании с множественными депигментированными пятнами на коже позволяют диагностировать туберозный склероз еще до появления патогномичного признака этого заболевания — *adenoma sebaceum* на лице.

На рентгенограмме черепа иногда видны тени кальцификатов в области базальных ганглиев. Частота их выявления увеличивается с возрастом больных. У маленьких детей они не определяются. Бывают признаки открытой гидроцефалии. У маленьких детей рентгенографические изменения черепа чаще отсутствуют.

На ЭЭГ определяются изменения электрической активности в различных отделах мозга любой выраженности. В диагностике синдрома данные ЭЭГ у детей, как правило, не помогают.

Умственная отсталость отмечается у 70% больных. Часто она проявляется очень рано: психическое развитие больных останавливается одновременно с началом припадков, появляются симптомы регресса.

Встречаются и другие варианты умственной отсталости, в частности психическое недоразвитие с клинической картиной олигофрении. Позднее на этом фоне могут развиваться симптомы текущего органического поражения мозга с психозами и дальнейшим углублением интеллектуального дефекта.

Иногда бывают случаи судорожного синдрома и у больных с высоким интеллектом. Отмечаются также изменения личности



Рис. 48. Лицо больной с туберозным склерозом.

типа психопатий и психозы у лиц, ранее не имевших каких-либо психических нарушений [Penrose L., 1963].

По разнообразию психопатологических нарушений, глубины интеллектуального дефекта и темпа прогрессирования психопатологических изменений туберозный склероз сходен с энцефалотригеминальным ангиоматозом и резко отличается от периферической формы нейрофиброматоза Реклингхаузена.

Особенности клиники объясняются принципиальными патогенетическими различиями: возможным разнообразием локализации и темпа прогрессирования патологического процесса при первых двух фактоматозах и внутриутробно возникшим нарушением строения мозга при нейрофиброматозе.

Патологическая анатомия, этиология и патогенез. Анатомические изменения в мозге определяются как гладкие, серые или перламутрово-белые узелки, состоящие из глиальной ткани; большая часть их кальцифицирована.

Изменения затрагивают главным образом большие полушария, но встречаются и в стволе мозга, мозжечке и в спинном мозге. Узелки в эпендиме желудочков могут обусловить гидроцефалию. Встречаются опухоли мозга, сердца, почек — гамартомы, рабдомиомы. Отмечают также костные изменения — кисты, утолщения кортикального слоя костей и др.

Заболевание вызывается аутосомно-доминантным геном с очень различной экспрессивностью и почти полной пенетрантностью. Более 80% случаев обусловлено вновь возникшими мутациями. В основе действия мутантного гена лежит аномалия развития мезодермы и эктодермы.

Лечение. Специфического лечения нет. Больные с эпилептиформным синдромом нуждаются в постоянной противосудорожной терапии. Однако судорожный синдром часто с трудом поддается лечению. Нередко больные с тяжелой формой заболевания умирают в эпилептическом статусе.

Если наиболее выраженным симптомом болезни является псевдоаденома, то пациенты лечатся у дерматологов.

При **медико-генетическом консультировании** возможных носителей гена нужно выявлять только путем тщательного обследования родственников больного. Обязательно исследуют глазное дно.

Приведенные ниже клинические наблюдения показывают вариабельность психопатологических нарушений при туберозном склерозе.

Мальчик 4 лет, родился от второй, нормально протекавшей беременности с массой тела 3100 г. Роды и период новорожденности без патологии. В 2 мес держал голову, улыбался. В 3-месячном возрасте у ребенка внезапно появились приступообразные подергивания рук и ног до 5—6 раз в сутки, вскоре присоединились развернутые клонические судороги с потерей сознания. В 6 мес приступы изменились: стали преобладать кивки и «салаамовы» судороги с резким сгибанием тела. С этого же возраста отмечаются приступы насильственного смеха. Частота всех приступов достигала 20—30 в сутки.

С 6 мес выявлен правосторонний гемипарез. С появлением приступов раз-

витие ребенка резко замедлилось: сидеть стал только в 1 год 4 мес, самостоятельно ходить — в 3 года, на 2-м году жизни произнес отдельные слова. Фразовой речи нет.

Мальчик правильного телосложения, удовлетворительного питания. На ногах, груди, животе и спине множественные депигментированные пятна с ровными краями диаметром от 1 мм до 3 см.

На щеках и на носу плотная розовато-красная сыпь — *adenoma sebaceum*. В области поясницы участок шероховатого уплотнения светло-коричневого цвета с неровными краями — «шагреновая кожа».

В неврологическом статусе — негрубый правосторонний гемипарез. На глазном дне слева светлый ретинальный очаг — факотоматозный ретинит. На рентгенограмме черепа — легкие признаки открытой гидроцефалии. На ЭЭГ — умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности органического типа с подчеркнутостью в теменно-височных зонах коры. Выраженных асимметрий, очагов пароксизмальной активности не обнаружено.

Ребенок расторможен, суетлив, внимание ни на чем не сосредоточивает, бегают по кабинету. Обращенную к нему речь не понимает, инструкции не выполняет. Манипулирует игрушками, тянет их в рот. Реакция на мать отсутствует. Речь также практически отсутствует.

Данное наблюдение демонстрирует типичный вариант поражения мозга при туберозном склерозе с ранним началом и тяжелым течением. Ведущим нарушением является резко выраженное органическое слабоумие.

Однако нередко туберозный склероз у детей сопровождается негрубым интеллектуальным дефектом по типу недоразвития. В этих случаях на фоне легкого интеллектуального дефекта в качестве дополнительной психопатологической симптоматики часто выступает выраженный астенический синдром. Примером может служить следующее наблюдение.

Девочка 12 лет, ученица 4-го класса массовой школы. Жалобы на трудности обучения.

Ребенок единственный в семье. Родители молоды, здоровы. Родилась от второй, нормально протекавшей беременности.

Раннее развитие с небольшим отставанием: сидит с 8 мес, ходит с 1 года 3 мес, фразовая речь появилась на 3-м году жизни.

В 4-летнем возрасте у ребенка внезапно возник приступ клонических генерализованных судорог с потерей сознания. В последующие полгода приступы повторились еще 4 раза. Противосудорожного лечения не проводили, но приступы в дальнейшем не возобновлялись.

Дошкольные детские учреждения ребенок не посещал. Трудностей поведения никогда не было. Некоторое отставание в развитии не вызывало у родителей подозрения на болезнь. Мать считала девочку просто малоспособной. В школу пошла в 8 лет. С 1-го класса испытывает большие затруднения в обучении, хотя очень старательна и прилежна. На занятиях сильно устает, часто жалуется на головную боль. Свои неудачи тяжело переживает.

На коже типичные для туберозного склероза изменения: на лице *adenoma sebaceum*, на ногах и в области спины много депигментированных округлых и овальных пятен.

Неврологический статус: слабость конвергенции левого глаза, легкая асимметрия глазных щелей. Сухожильные и периостальные рефлексы оживлены. Мышечный тонус не изменен. Выражены вегетативно-сосудистые нарушения: конечности влажные, холодные, цианотичные; тахикардия.

При офтальмологическом обследовании диагностирован туберозный хориоретинит. На рентгенограмме черепа отмечаются тени петрификатов в глубоких отделах мозгового ствола, в теменной области справа, почти парасагиттально. На ЭЭГ — дизритмии со значительным включением полиморфных медленных и остроконечных колебаний высокой амплитуды, а также одиночных соче-

таний острых и медленных волн, близких по структуре к эпилептическим. Гипервентиляция усиливает выраженность медленных колебаний с тенденцией к образованию билатеральных синхронных вспышек тета- и дельта-волн.

Таким образом, на ЭЭГ выявляются умеренные диффузные изменения электрической активности органического и эпилептиформного типов с указанием на вовлеченность заднебазальных и диэнцефальных структур.

Поведение адекватное, держится скромно, на вопросы отвечает тихим голосом. Жалуется на головную боль на уроках, при утомлении и в духоте.

Общий уровень умственного развития соответствует выраженной дебильности (IQ 61), имеется расхождение вербального и невербального показателей: вербальный — 71, невербальный — 57.

Наиболее низок уровень логического и пространственного мышления. В мыслительных операциях абстрагирование и отвлечение не сформированы. Установление аналогий недоступно даже по конкретным признакам. Память плохая.

На фоне общей заторможенности, замедленных реакций обращают на себя внимание относительная сохранность целенаправленного поведения, мотивации, элементы критики к своей интеллектуальной недостаточности. Девочка проявила хорошую обучаемость в заданиях, которые не требуют операции абстрагирования.

В данном наблюдении у больной с прогрессирующим заболеванием при несомненном прогрессировании поражения мозга интеллектуальный дефект проявляется как недоразвитие с характерной для него иерархией поражения (а не деменция); более всего страдают функции абстрагирования и отвлечения. Это недоразвитие отмечается значительным расхождением между выраженным нарушением познавательных функций и значительной сохранностью личности.

Очевидно, на данном этапе эволютивные процессы в мозге перекрывают деструктивные, вызванные заболеванием, поэтому интеллектуальный дефект имеет вид недоразвития, а не органической деменции.

Синдром невоидной базально-клеточной карциномы

Синонимы: синдром базально-клеточных невусов, пятый факоматоз.

Впервые J. Binkley, H. Johnson в 1951 г., описав поражение у 2 членов одной семьи, пришли к заключению о том, что известные и ранее подобные кожные изменения являются частью общего заболевания, захватывающего, помимо кожи, костную и нервную системы. Частота заболевания неизвестна, но оно не очень редкое. К настоящему времени описано более 150 больных.

Клиническая картина. В первую очередь появляются множественные опухоли на коже разного рода: твердые плотные папулы, плоские образования, кисты и др. Обычно они локализуются на лице, шее и голове, варьируют в размерах и числе. Эти высыпания могут быть сильно пигментированы, а могут иметь цвет окружающей кожи. Иногда кожные изменения отмечаются уже при рождении, но чаще появляются на втором десятилетии жизни. По внешнему виду эти образования иногда

трудно отличить от обычных родинок. Гистологически показано их происхождение из клеток базального слоя.

Позже на коже ладоней и пальцев появляются своеобразные ямки разных размеров, диаметром до нескольких миллиметров. Образуются и внутрикожные кальцификаты. Нередки злокачественные новообразования кожи.

Вторым по частоте симптомом заболевания являются одонтогенные кисты, главным образом в нижней челюсти. Эти кисты можно диагностировать при рентгенологическом исследовании.

Около 75% больных имеют различные изменения скелета [Gorlin R. et al., 1965], наиболее часто встречается расщепление ребер, а также сколиозы, сращение позвонков, деформация грудной клетки, лопаток, ключиц и др. Характерны аномалии глаз: катаракта, глаукома, колобома радужки, страбизм. Лицо больных часто имеет своеобразный вид с гипертелоризмом и широким лбом; пальцы удлиненные, встречаются синдактилия и полидактилия.

Умственная отсталость имела у 20% всех описанных больных, обычно умеренная. Очень часты другие изменения нервной системы: врожденная гидроцефалия, судорожный синдром. С повышенной частотой у больных отмечены шизофреноподобные психозы.

Патологическая анатомия, этиология и патогенез. Кожные опухоли гистологически не отличаются от раковых базально-клеточных образований. В мозге в 60% случаев имелись кальцификаты. Нередко развиваются медуллобластомы (в 10—15% наблюдений).

Поражение вызывается аутосомно-доминантным геном с очень сильно варьирующей экспрессивностью.

Лечение. Применяют хирургическое лечение, лучевую терапию, химиотерапию злокачественных образований.

Медико-генетическое консультирование представляет большие трудности из-за резко варьирующей экспрессивности гена.

Необходимо рентгенологическое обследование возможных носителей гена, главным образом исследование челюстей, для выявления одонтогенных кист, которые в свою очередь требуют дифференцировки с банальной стоматологической патологией.

Синдром линейных невусов сальных желез, судорог и умственной отсталости

R. Feuerstein, L. Mins в 1962 г. описали 2 детей со своеобразным, ранее не известным синдромом, включающим специфические кожные изменения и тяжелое поражение мозга. В литературе к настоящему времени имеется слишком мало описаний, чтобы можно было говорить о какой-либо частоте данного заболевания. Мы диагностировали 3 случая этого синдрома среди пациентов медико-генетической консультации.

Клиническая картина складывается из триады симптомов, входящих в название: невусы сальных желез, судорожный синдром, умственная отсталость.

На лице по средней линии лба и носа, иногда спускаясь к подбородку и середине шеи, расположены выступающие над кожей пятна, представляющие собой скопления гиперплазированных сальных желез светло-коричневого, иногда более темного или более светлого (желтоватого) цвета. Эти образования отмечаются уже при рождении, с возрастом они лишь сильнее пигментируются. Кроме того, на коже нередко имеются плоские пятна кофейного цвета, иногда гипертрихоз на спине и в поясничной области.

Описаны также (мы наблюдали одного больного) липодермоидные образования на конъюнктиве. Встречаются колобома сосудистой оболочки глаза и другие глазные симптомы. У больных, как правило, наблюдаются деформация черепа с преждевременным закрытием швов, гидроцефалия, расширение турецкого седла.

Описаны пороки сердца (коарктация и гипоплазия аорты). Лицо больных имеет некоторые специфические черты: плоское переносье, антимонголоидный разрез глаз, выступающий лоб.

В неврологическом статусе очаговой патологии не отмечается.

Умственная отсталость во всех известных случаях была сильно выражена. Скорее всего она углубляется с возрастом, чему способствует судорожный синдром, отмечаемый у всех больных.

Судороги начинаются рано, с 4—6 мес преобладают развернутые генерализованные припадки. На ЭЭГ отмечаются остро-конечные пики в окципитальной области.

Патологическая анатомия, этиология и патогенез. Биопсия кожи в области невусов выявляет утолщение и гиперкератоз эпидермиса, гиперплазию сальных желез и повышение васкуляризации [Feuerstein R., Mins L., 1962]. Данных аутопсии мозга нет.

Синдром описан только как спорадический. Кровного родства родителей не отмечено ни в одном случае.

Предполагали, что данный синдром является вариантом факоматоза, вызванным нарушением эктодермального развития на самых ранних стадиях эмбриогенеза, когда передняя часть мозга тесно прилежит к лобно-носовому отростку эктодермального зачатка.

Невусы сальных желез на лбу и носу одновременно с нарушением развития мозга могут быть следствием изменений на этой стадии развития.

Лечение: неспецифическая и противосудорожная терапия.

При **медико-генетическом консультировании** оснований расценивать генетический риск для sibсов как повышенный не имеется.

Синдром Санктиса—Каккионе

Синоним: ксеродермическая идиотия.

Впервые данное заболевание описано С. de Sanctis, A. Cascione в 1932 г. как вариант хорошо известного кожного поражения так называемой пигментной ксеродермы, но в сочетании с умственной отсталостью и другими симптомами поражения нервной системы.

Авторы наблюдали 3 братьев с пигментной ксеродермой, глубоким интеллектуальным дефектом, гипоплазией яичек и отставанием в физическом развитии. Позднее было показано, что в гетерогенной группе наследственных дефектов, проявляющихся пигментной ксеродермой, ксеродермическая идиотия является нозологически самостоятельной формой. Заболевание очень редкое. К настоящему времени в литературе описано всего около 30 случаев. Мы за годы работы в медико-генетическом отделении наблюдали только одного ребенка с данным синдромом.

Клиническая картина — появление на открытых участках кожи (главным образом на лице и кистях) эритемы с образованием пузырьков и последующими пигментацией, атрофией и дегенеративными изменениями. У больных наблюдается склонность к развитию злокачественных новообразований.

Помимо этих симптомов, характеризующих пигментную ксеродерму как таковую, при варианте, относимом к синдрому Санктиса — Каккионе, отмечают низкорослость, гипоплазию гонад, микроцефалию, параличи, атактические нарушения, судорожные приступы, нарастание атрофии мышц конечностей [Сазонова Н. С., Суворова К. Н., 1972].

Умственная отсталость — отчетливая деменция, выявляется очень рано и довольно быстро прогрессирует с возрастом.

Патологическая анатомия, этиология и патогенез. В биоптате кожи выявляются изменение сосудов, дегенерация коллагеновых волокон, пролиферация лимфоидных и других клеток. Часто возникают злокачественные новообразования кожи.

Анатомические изменения мозга заключаются в его уменьшении, разрастании глиозной ткани и обеднении коры нейронами.

Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и обусловлено дефектом одного из ферментов (эндонуклеаз), репарирующих разрывы ДНК, которые возникают при воздействии на кожу ультрафиолетового излучения.

Патогенетическая связь поражения нервной системы с наследственным биохимическим нарушением пока неясна. У родственников больных отмечают повышенную частоту психопатий, что, возможно, связано с гетерозиготным носительством мутантного гена. У гетерозигот нередко наблюдают заметное усиление пигментации кистей рук.

Специфического лечения нет. Болезнь неуклонно прогрессирует и приводит к летальному исходу в возрасте 20—30 лет.

Медико-генетическое консультирование. Риск для sibсов составляет 25%, как при всех аутосомно-рецессивных заболеваниях. Разработан метод пренатальной диагностики пигментной ксеродермы с использованием культуры амниотических клеток.

Синдром Луи-Бар

Синонимы: атаксия — телеангиэктазия; дисгаммаглобулинемия III типа.

Впервые синдром описан D. Louis-Bar в 1941 г. В последующие десятилетия были многократные публикации в разных странах Европы, Америки, Австралии. Заболевание подробно изучалось и в нашей стране.

Популяционная частота синдрома неизвестна. По косвенным расчетам, исходя из доли кровнородственных браков родителей при этом заболевании, синдром должен встречаться с частотой 1 : 10 000.

Клиническая картина складывается в основном из симптомов поражения мозжечка, телеангиэктазии и осложнений, вызванных дефицитом иммунной системы.

Мозжечковая атаксия обычно служит первым признаком поражения; она выявляется в первые годы жизни и медленно прогрессирует. Так же часто, как атаксия, наблюдается интенсивный тремор. Иногда рано нарушается подвижность глазных яблок. Присоединяются расстройства речи — характерная дизартрия с замедленным произнесением слов. Помимо мозжечковых расстройств, встречающихся у всех больных, очень часто развивается поражение стриопаллидарной системы. Проявляются гиперкинезы в мышцах лица, головы, рук, чаще хореоформные, реже атетоз. Иногда развивается паркинсоноподобный синдром с ригидностью, гипомимией, специфической походкой. Все больные имеют и симптомы диэнцефального поражения [Калинина Л. В., Гусев Е. И., 1981].

Телеангиэктазии появляются чаще на 3—4-м году жизни и сначала только на конъюнктиве глазных яблок (рис. 49). Этот симптом очень характерен для данного заболевания. С прогрессированием болезни сеть расширенных сосудов можно отметить и на веках, и на лице (в виде крыльев бабочки), а также на ушных раковинах, в области суставов, на передней поверхности голеней. На местах, более открытых для солнечного света, сосудистая патология выражена резче. Помимо характерных телеангиэктазий, на коже встречаются пятна кофейного цвета, депигментированные участки, единичные мелкие ангиомы. Из-за нарушений трофики кожа у больных сухая, тонкая, часто возникают трещины; волосы и ногти ломкие, тусклые. Отмечается дефект зубной эмали.

Дефицит иммунной системы проявляется повторными инфекциями дыхательных путей, среднего уха и придаточных пазух. Нередко развиваются бронхоэктазы. В сыворотке крови выявляется резкое снижение или полное отсутствие IgA.

Для синдрома Луи-Бар очень типична повышенная склонность к злокачественным новообразованиям (главным образом лимфоидной ткани): лейкомии, лимфогранулематозу, саркомам.

Болезнь неуклонно прогрессирует. С годами нарастают трофические нарушения вплоть до общей дистрофии, больные теряют способность передвигаться. Чаще больные умирают на третьем десятилетии жизни от гнойных осложнений или злокачественных опухолей.

Умственная отсталость отмечается приблизительно у $\frac{1}{3}$ больных [Boder F., Sedwick R., 1963], она медленно прогрессирует. Больные вялые, заторможенные. Даже в случаях без слабоумия выявляются снижение памяти, внимания, бедность интересов, апатия, быстрое истощение психических процессов.

Патологическая анатомия, этиология и патогенез. Анатомические изменения в мозге включают главным образом атрофию коры мозжечка, исчезновение клеток Пуркинье, уменьшение числа нейронов. Сходные изменения находят в стриарной и паллидарной системах.

В коре головного мозга обнаруживают очаги демиелинизации, глиоз, деструкцию нейронов. Морфологические изменения выявляют практически во всех отделах головного и спинного мозга больных. Помимо этого, характерны гипоплазии лимфатических желез, гипоплазия или аплазия тимуса, изменения в эндокринной системе и органах дыхания.

Поражение вызывается редким аутосомно-рецессивным геном. Механизм его действия остается неясным. Изучены отдельные, очевидно, вторичные патогенетические звенья заболевания.

В культуре лимфоцитов можно обнаружить повышенную частоту хромосомных разрывов.

Повышена чувствительность клеток больных к гамма-излучению. Предполагается, что хромосомы у больных с данным синдромом менее устойчивы к воздействиям, вызывающим разрывы ДНК, вследствие дефекта репарации, касающегося устранения поврежденных мутагенами оснований или нуклеотидов [Huang P., Sheridan R., 1981].

У больных находят также антитела и ткани щитовидной железы. Есть данные о повышении уровня альфа-фетопротейна в крови больных. Несомненен сложный дефект иммунной системы. Определенная роль в патогенезе нарушений нервной системы отводится аутоиммунной агрессии [Калинина Л. В., Гусев Е. И., 1981].

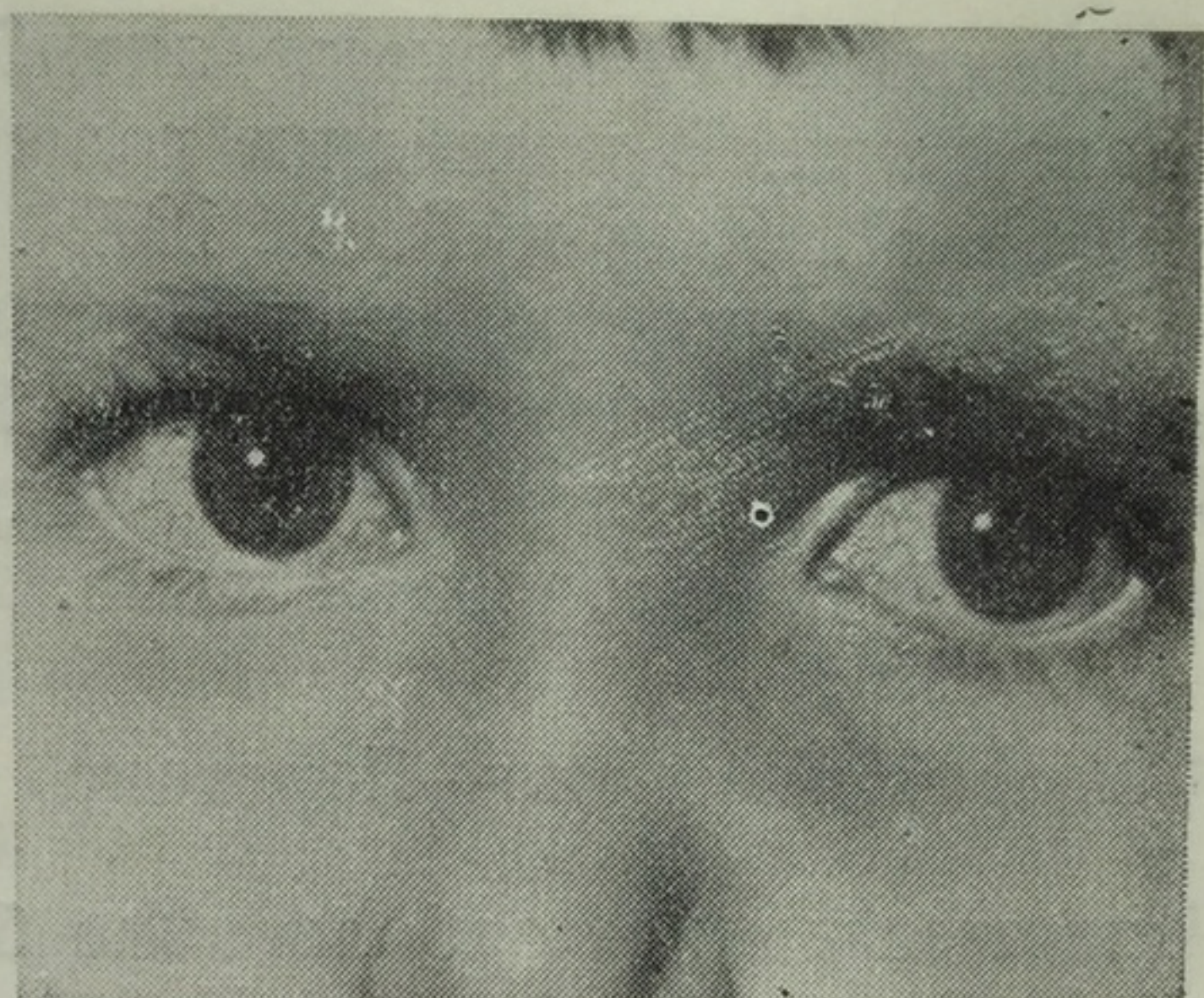


Рис. 49. Синдром Луи-Бар. Телеангиэктазии склер.

Лечение. Применяют антибиотики, гамма-глобулин, гемотрансфузии. В последние годы делают пересадку тимуса [Лопухин Ю. М., Петров Р. В., 1975].

При медико-генетическом консультировании семьи с пораженным ребенком в связи с большой тяжестью заболевания и 25% риском для sibсов следует рекомендовать воздержаться от рождения второго ребенка.

Синдром Шегрена—Ларссона

Впервые данное заболевание было описано в 1932 г. у 3 sibсов на Кубе, а в 1934 г. — в Италии.

Однако как самостоятельный синдром заболевание выделено после детального изучения Т. Sjögren, Т. Larsson 14 семей в Северной Швеции в 1957 г. Авторы показали, что большинство описанных ими случаев связано с одной генной мутацией, возникшей около 600 лет назад. В литературе к 1971 г. опубликовано более 120 наблюдений этого заболевания в различных странах.

Клиническая картина. Основные диагностические признаки: спастический паралич, врожденный ихтиоз и умственная отсталость. Спастический паралич чаще имеет вид более или менее симметричной диплегии со значительно большим поражением ног, чем рук. Обычно паралич тяжелый, больные часто прикованы к постели. Ихтиоз выступает как ихтиозиформная эритродермия, которая отличается от довольно часто встречающегося вульгарного ихтиоза с доминантным наследованием. При синдроме Шегрена—Ларссона обычно поражаются все сгибательные поверхности конечностей, подмышечные и подколенные впадины, а также передняя поверхность шеи и нижняя часть живота. Пигментация этих областей коричнево-бурая. Для окончательной диагностики нередко необходимо гистологическое исследование кожи.

У некоторых больных, описанных авторами, отмечены явления макулярной дегенерации. Среди других менее характерных симптомов отмечаются дефект зубной эмали, неравномерность длины пальцев.

Умственная отсталость непрогрессирующая, различной тяжести, чаще довольно резко выражена (в степени имбецильности или идиотии).

В. Richards (1971) среди наблюдаемых 53 больных у 21 отметил идиотию, у 17 — имбецильность и у 15 — пограничный уровень интеллектуального недоразвития (IQ 80). Дизартрические нарушения весьма выражены из-за спастического напряжения мышц языка.

Больные обычно спокойные, послушные. Возбуждения, неврозоподобной симптоматики не отмечается. Судорожные приступы встречаются с той же частотой, как и при олигофрении со спастическими парезами.

Пат
анатом
дегенер
жечка
ва в о
тов.

Заб
ющим
явлени
ограни
у боль
ния. М

Спе
Мед
аутосом
лением

Глава 4
и НЕВРО

Число
нервну
ний так
сопрово
непрогр
денных
ется не
ной отс
большин
описаны
народств

По н
ской ко
и мышеч
жества
ся с умс
более ча
редким,
«визуаль
Менкеса
описанны
синдром
гические
отсталых

Миотония
Синони

Вперв
ние «мио

Патологическая анатомия, этиология, патогенез. Патолого-анатомические исследования единичных случаев обнаруживают дегенерацию нейронов коры полушарий большого мозга и мозжечка и базальных ганглиев с демиелинизацией белого вещества в области кортикоспинальных и вестибулоспинальных трактов.

Заболевание вызывается аутосомно-рецессивным геном, имеющим 100% пенетрантность и невысокую вариабельность проявлений. Не описаны случаи, при которых экспрессивность гена ограничивалась одним или двумя из трех основных симптомов; у больных присутствует вся триада: ихтиоз, паралич, олигофрения. Механизм действия мутантного гена остается неясным.

Специфического лечения нет.

Медико-генетическое консультирование основывается на аутосомно-рецессивном наследовании болезни с полным проявлением весьма тяжелого дефекта.

Глава 4. УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ ПРИ МЫШЕЧНЫХ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Число наследственных дефектов, поражающих мышечную и нервную системы, чрезвычайно велико. Среди этих заболеваний также весьма существенна доля тех форм, которые могут сопровождаться интеллектуальным дефектом, как врожденным непрогредиентным, так и прогрессирующим. Только среди врожденных или рано начавшихся атаксий и параплегий насчитывается не менее 40 генных дефектов, сопровождающихся умственной отсталостью у больных [Калмыкова Л. Г., 1976]. Однако большинство этих заболеваний встречается очень редко; многие описаны только в единичных семьях, часто у потомков от кровнородственных браков.

По нашему опыту, в контингенте больных медико-генетической консультации все прогрессирующие заболевания нервной и мышечной систем составляют небольшую долю. Из всего множества прогредиентных наследственных болезней, сочетающихся с умственной отсталостью, мы уделили внимание лишь наиболее часто встречающимся (миопатия Дюшенна) или более редким, но имеющим довольно четкие опорные симптомы для «визуальной» диагностики (миотоническая дистрофия, синдром Менкеса) или очень мало известным поражениям и вообще не описанным в отечественной литературе (синдром Райли — Дея, синдром «счастливой куклы»). Все включенные в главу нозологические формы мы диагностировали в контингенте умственно отсталых детей.

Миотоническая дистрофия

Синонимы: атрофическая миотония, дистрофическая миотония, болезнь Штейнерта — Баттона.

Впервые подробно описана Steinert, Batton в 1909 г. Название «миотоническая дистрофия» дано позднее.

Частота заболевания варьирует от 1 : 50 000 до 1 : 10 000. Необычайно высокая частота миотонической дистрофии (1 : 3000) обнаружена в Северной Швеции.

Клиническая картина. Заболевание с типичной картиной и поздним началом хорошо известно невропатологам. Оно начинается на 2—4-м десятилетии жизни и характеризуется миотонией, атрофией мышц, особенно лица, шеи, дистальных отделов конечностей, катарактой, ранним облысением, атрофией гонад. Клиническая картина очень разнообразна от развернутого поражения до отдельных симптомов, иногда выявляемых лишь специальными методами исследования. Электромиография позволяет диагностировать миотонические изменения; офтальмологическое исследование с использованием щелевой лампы фиксирует характерные точечные помутнения заднего полюса хрусталика как проявления катаракты.

В обширной литературе, посвященной миотонической дистрофии, очень редко встречаются описания этого заболевания у детей. T. Vanier (1960) впервые показал, что известные и ранее случаи лицевой диплегии в сочетании с умственной отсталостью у детей в части случаев являются следствием начавшейся во внутриутробном периоде миотонической дистрофии.

Автор назвал миотоническую дистрофию «одной из недооцененных причин умственной отсталости».

Среди всех случаев миотонической дистрофии врожденная форма, по данным T. Grimm, P. Harper (1983), составляет 12%.

Самый яркий симптом внутриутробного поражения — резко выраженный двусторонний парез лицевой мускулатуры, так называемая лицевая диплегия: лицо амимично, рот открыт, больной не может наморщить лоб, зажмурить глаза, улыбнуться (рис. 50, 51). Родители нередко отмечают такое лицо у ребенка уже при рождении. Дети очень плохо сосут, почти не улыбаются. При врожденной миотонической дистрофии имеется и общая мышечная гипотония. Мышцы мягкие, тестоватые на ощупь. Сухожильные рефлексы резко снижены или отсутствуют. Дыхание вследствие поражения дыхательной мускулатуры учащенное, поверхностное. Глотание часто затруднено, крик очень слабый. Нередко при врожденной форме миотонической дистрофии встречаются врожденные уродства — косолапость, гиперостозы и асимметрия черепа, артрогрипоз. Небо всегда резко сужено, высокое.

Ценным диагностическим симптомом врожденной формы миотонической дистрофии служат очень тонкие ребра у новорожденных и детей раннего возраста [Fried K. et al., 1975].

Дистрофические и собственно миотонические симптомы заболевания при его обычном позднем начале у детей с внутриутробной формой болезни выявляются только в более старшем (уже в дошкольном) возрасте. Однако и тогда в отличие от поражения у взрослых они выражены слабо. Тем не менее и в этом возрасте почти всегда удается определить патогномичный

Рис. 50. М.
(двусторонний)

симптом —
ре, обусло
В боле
нения в м
дения в о
мышц, ле
у детей ш
в клинике
сжимания
детей оста
мускулату
Выявляют
та — весьм
у детей, ка
Иногда
лысины» с
Умстве
робном пе
Прогре
тается спо
что отмече
Мы так
раста с на
интеллекту
заметного
тельная ди
вялые, бес
ных наруш

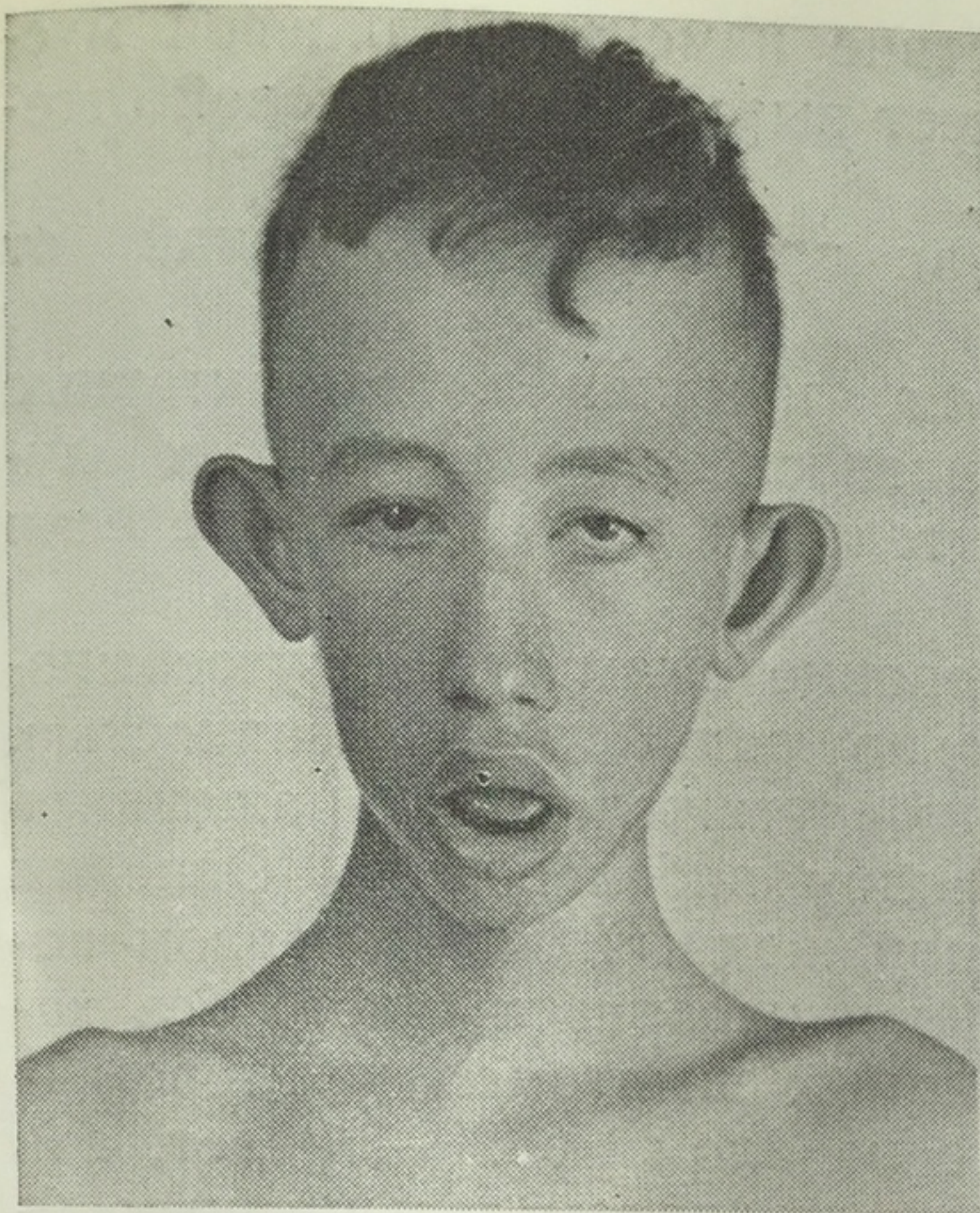


Рис. 50. Миотоническая дистрофия (двусторонняя лицевая диплегия).



Рис. 51. Профиль лица ребенка с миотонической дистрофией.

симптом — перкуссионный ровик на языке и валик на гипотенаре, обусловленные тоническим сокращением мускулатуры.

В более старшем возрасте появляются и атрофические изменения в мышцах. У детей 8—10 лет уже можно отметить западения в области височных ямок вследствие атрофии височных мышц, легкую атрофию мышц голени. Миотонические симптомы у детей школьного возраста, как правило, уже легко выявляются в клинике: дети медленно, с трудом разжимают пальцы после сжимания в кулак несколько раз. Нередко и у более старших детей остается затруднение глотания из-за поражения гладкой мускулатуры желудка и пищевода, часто бывают пневмонии. Выявляются сердечные аритмии и изменения на ЭКГ. Катаракта — весьма частый симптом при позднем начале заболевания — у детей, как правило, отсутствует.

Иногда отмечается своеобразный рост волос на лбу — «залысины» с обеих сторон.

Умственная отсталость при начале заболевания во внутриутробном периоде встречается у всех пораженных: IQ от 20 до 70.

Прогрессиентность интеллектуального снижения у детей остается спорной. Скорее всего истинной прогрессиентности нет, что отмечено в обзоре G. Watters, T. Willims (1967).

Мы также наблюдали детей дошкольного и школьного возраста с началом заболевания во внутриутробном периоде и с интеллектуальным дефектом олигофренической структуры без заметного прогрессирования. Более того, отмечалась положительная динамика в развитии моторики и речи. Больные очень вялые, беспомощные даже при отсутствии заметных двигательных нарушений. Как правило, они робки и послушны, им свойственны

венна тяжелая дизартрия вследствие изменений лицевой мускулатуры и мышц языка, речь имеет выраженный носовой оттенок из-за фарингеального пареза.

На рентгенограмме черепа, как правило, отклонений от нормы не имеется.

Электромиография регистрирует изменения, характерные для миотоний, что помогает в диагностике сомнительных случаев и при выявлении носителей гена до развития клинически выраженной симптоматики.

Этиология и патогенез. Заболевание вызывается аутосомно-доминантным геном с резко варьирующей экспрессивностью. В литературе обсуждается истинное утяжеление поражения в последующих поколениях при данном заболевании. Описаны родословные с большим числом пораженных, где в первом поколении имелась лишь пресенильная катаракта, часто без характерных мышечных или эндокринных симптомов, во втором — типичная картина заболевания с началом в 20—30 лет, а в третьем поколении — детская форма с началом во внутриутробном периоде и глубокой умственной отсталостью [Dusku U. et al., 1969]. Для объяснения выдвигают предположение о трехallelльной системе [Penrose L., 1963].

По мнению L. Penrose, доминантный ген миотонической дистрофии «М» подвержен воздействию другого аллеля данного локуса, который существует в двух модификациях — m^1 и m^2 . При этом генотип Mm^1 ответствен за раннее и тяжелое проявление заболевания, а генотип Mm^2 — за легкое и позднее проявление. Согласно этой гипотезе, сибсы пробанда должны иметь более высокую корреляцию по тяжести и времени проявления болезни, чем больные разных поколений. Это и наблюдается при миотонической дистрофии.

Обсуждается также возможность влияния самого заболевания во внутриутробном периоде. Это весьма вероятно, так как большинство случаев заболевания, особенно его внутриутробные формы, наследуется от матерей. Во всех 6 наблюдавшихся нами случаях начала во внутриутробном периоде носителем мутантного гена миотонической дистрофии была мать. В одной наблюдавшейся нами семье было 2 больных сибса с врожденной формой миотонической дистрофии.

T. Gimm, P. Harper (1983) при анализе 57 семей с миотонической дистрофией выявили, что во всех унаследованных случаях заболевания мутантный ген передавался только матерью. Наследование дефекта от матерей, возможно, также связано с ранними эндокринными нарушениями у пораженных мужчин, приводящими к бесплодию.

Механизм действия мутантного гена неясен. Предполагают иммунный дефект (повышенный распад гамма-глобулина) [Witkowski R., Prokop O., 1976] или дефект клеточных мембран.

Патогенез умственной отсталости полностью неясен.

Лечение. Специфического лечения не существует. При ат-

рофии
бол), с
миото
ном по
полага
и сниж
Ильин
При
носител
ние с
фия. К
мая
реакци
ническо
шествво
У лиц
хотя к
быть да
При
свежим
[Bundey
Особ
форме д
именно
[Grimm
нической
тальной
один реб
делаются
миотони
го гена
Bolling
Приве
дистрофи
ном пери
Пробан
могательно
от второй,
7-й день п
грудь. Ран
Слова прои
понять его
В 9 лет по
чения, а е
находится 2
резко выра
Телосло
са тела 45 к
края глаз о
ной области
ческое», отм

рофии применяют анаболические стероиды (ретаболил, неробол), общеукрепляющую терапию; при значительно выраженной миотонической симптоматике назначают курсы лечения дифенином по 0,03—0,05 г 3 раза в день длительностью 2—3 нед. Предполагается, что дифенин угнетает синаптическую проводимость и снижает посттетаническую активность в мышцах [Пехт Б. М., Ильина Н. А., 1982].

При **медико-генетическом консультировании** для выявления носительства гена необходимо офтальмологическое исследование с применением щелевой лампы, а иногда и электромиография. Катаракта, часто не вызывающая жалоб, а диагностируемая только при специальном обследовании, и миотоническая реакция мышц — самые ранние характерные симптомы миотонической дистрофии у взрослых. Они могут на много лет предшествовать появлению собственно миотонических симптомов. У лиц старше 35 лет носительство гена устанавливается всегда, хотя к этому возрасту больными (в клиническом смысле) могут быть далеко не все [Renwick J. et al., 1971].

При тщательном обследовании семей выявляется, что к свежим мутациям можно отнести только менее 20% случаев [Bundey S., Carter C., 1970].

Особая тяжесть проявления болезни при его врожденной форме дает основание оценивать риск дифференцированно именно для этой формы дефекта. По последним данным [Grimm T., Harper P., 1983], для женщины, страдающей миотонической дистрофией, риск иметь ребенка с тяжелой конгениальной формой болезни составляет около 7%, а если уже был один ребенок с таким поражением, то 35%. В настоящее время делаются попытки пренатальной диагностики носительства гена миотонической дистрофии на основании анализа сцепления этого гена с локусом секретора и группой крови L [Renwick J., Bolling D., 1981].

Приводим описание семьи с наследованием миотонической дистрофии и с началом заболевания у пробанда во внутриутробном периоде и ее родословную (рис. 52).

Пробанд (IV—1) — мальчик 13 лет. Выявлен при осмотре учащихся вспомогательной школы-интерната. Мальчик учится в 1-м классе. Родился в срок от второй, нормально протекавшей беременности с массой тела 3200 г. На 7-й день переведен на искусственное вскармливание, так как не мог сосать грудь. Раннее развитие с отставанием: сидит с 10 мес, ходить начал с 1½ лет. Слова произнес в 3 года, фразовая речь с 7 лет. Говорил так невнятно, что понять его могла только мать. Тяжелых заболеваний и травм не было. В 9 лет поступил в массовую школу, но через 3 мес был отстранен от обучения, а еще через год направлен во вспомогательную школу-интернат, где находится 2 года. Программу не усваивает. Трудности обучения усугубляются резко выраженными речевыми расстройствами.

Телосложение правильное, рост 148 см, питание удовлетворительное (масса тела 45 кг). Лицо амимично, рот открыт, нижняя губа отвисает, наружные края глаз опущены. Череп с несколько уплощенным затылком. В лобно-височной области с обеих сторон имеются участки облысения. Небо высокое «готическое», отмечается парез небной занавески. Тонус мышц конечностей несколько

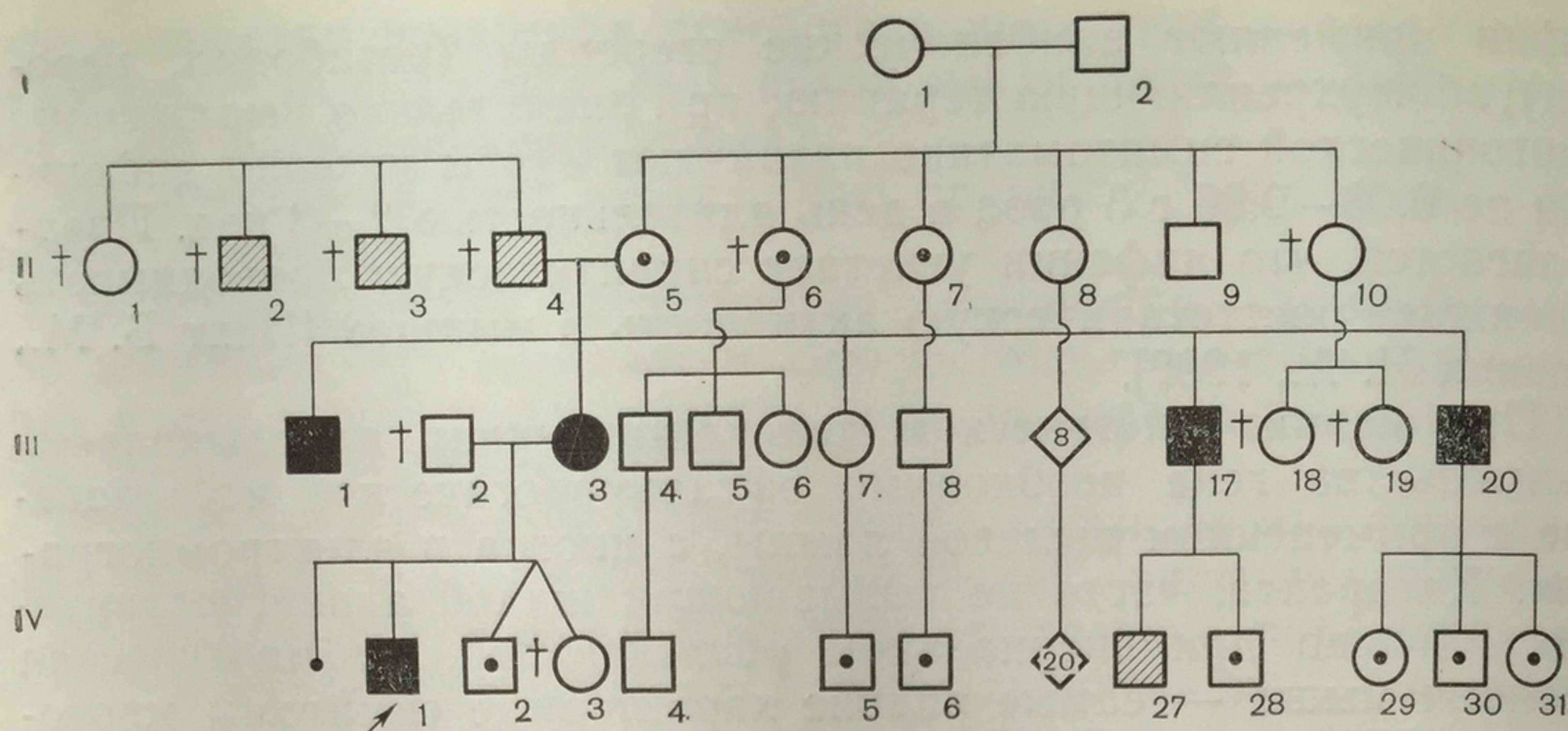


Рис. 52. Родословная пробанда с миотонической дистрофией.

Темным квадратом обозначены больные мужчины; темным кругом — больные женщины; заштрихованный квадрат — подозрительные на заболевание; квадрат и круг с точкой в центре — осмотренные лично мужчины и женщины; светлый квадрат — обследуемый мужчина; светлый круг — обследуемая женщина; стрелка указывает пробанда; цифры — в тексте.

ко снижен. Сухожильные и периостальные рефлексy живые, равномерные. Дистрофических явлений в мышцах конечностей не отмечается, но височные ямки западают из-за некоторой атрофии мышц. Можно отметить непостоянный перкуссионный миотонический рывок на языке. При осмотре офтальмологом патологии не выявлено.

Мальчик вял, заторможен, малоподвижен, моторно неловок. Не играет, не бегает. Навыками самообслуживания владеет: убирает постель, самостоятельно одевается, умывается. Читать не умеет, счета не знает. Понятия не сформированы. Любые абстракции ему недоступны. Очень грубо нарушена речь: говорит мало, односложно, невнятно, голос с резко выраженным носовым оттенком. Послушен, тих, охотно помогает персоналу, выполняя простые задания. Привязан к матери, радуется ее приезду, ждет ее.

Мать пробанда (III—3), 42 лет, работает разнорабочей на строительстве дорог. В детстве и юности была здоровой и физически очень сильной («ворочала двухпудовые мешки»). Окончила 6 классов сельской школы. Учеба давалась легко. Жалуется на появившуюся несколько лет назад (после 30 лет) общую слабость, утомляемость. Особенно устают руки и ноги. Страдает частыми головными болями. Отмечает, что иногда на несколько минут теряет сознание, но перед этим всегда успевает присесть. С работой справляется с трудом и при этом так устает, что по дому ничего делать не может; приходя с работы, ложится в постель. В последнее время отмечает, что стало трудно разжать кулак. Больной себя, однако, не считает, свое состояние объясняет возрастом и тяжелой работой. К врачам не обращалась.

Женщина среднего роста, пониженного питания. Обращает на себя внимание резко выраженная атрофия мышц голеней и предплечий. Коленные рефлексy снижены, больше справа. Ахилловы рефлексy отсутствуют с обеих сторон. Мимика бедная, легкая лицевая асимметрия, неплотное зажмуривание глаз, положительный симптом Хвостека с обеих сторон. В кистях рук выражена спонтанная и перкуссионная миотония. Речь смазанная, с носовым оттенком. Тоны сердца глухие, единичные экстрасистолы. Офтальмолог диагностировал двустороннюю катаракту.

Явных интеллектуальных нарушений не отмечается: хорошая память, арифметические действия в пределах 100 производит быстро и без ошибок. Понимает переносный смысл пословиц, обладает чувством юмора. К состоянию сына относится критично, тяжело переживает.

Брат матери пробанда (III—1), 45 лет, инвалид II группы (ревматизм, комбинированный митральный порок сердца). Состоит в браке 20 лет, детей не имеет. Считает себя больным с 20—22 лет (после демобилизации из ар-

мии). Заболевание началось со слабости в руках и ногах, затем появились боли в сердце, общая слабость, стал плохо видеть.

Обследуемый небольшого роста, движения замедленные, скованные. Полное облысение. Лицо амимичное, худое, с запавшими висками. Речь невнятная, с носовым оттенком. Не может зажмурить глаза, улыбнуться. Отмечается общая мышечная гипотония. Сухожильные рефлексy снижены на верхних конечностях и отсутствуют на нижних. Выражена атрофия мышц голеней, предплечий, а также грудиноключично-сосцевидной мышцы. Клинически выявляются четкие миотонические симптомы в кистях рук. Яички атрофичны, уменьшены. С 30 лет импотенция. При офтальмологическом обследовании выявлена двусторонняя незрелая катаракта.

Брат матери пробанда (III—7), 38 лет, колхозник, женат, имеет 2 детей. Больным себя не считает, но отмечает появившуюся в последние 2 года повышенную утомляемость после привычной работы. При осмотре выявлены вялая мимика и несколько смазанная нечеткая речь, сниженный тонус мышц верхних и нижних конечностей. Нерезко выраженная атрофия мышц голеней и предплечий особенно заметна по контрасту с хорошо развитыми мышцами проксимальных отделов конечностей. Сухожильные и периостальные рефлексy на верхних и нижних конечностях равномерно снижены. Перкуссионная миотония вызывается с мышц тенара и языка. Офтальмологом не осмотрен.

Двоюродный брат пробанда (IV—27), 11 лет, ученик 4-го класса сельской школы. Жалоб не предъявляет. При осмотре отмечены вялая мимика, моторная неловкость и легкий двусторонний птоз, нерезкое расходящееся косоглазие, «готическое» небо. В школе учится плохо, в 4-м классе остался на второй год. Интеллект низкий.

Его младший брат (IV—28) 8 лет — здоровый, физически крепкий, подвижный мальчик.

Младший брат матери пробанда (III—20), 32 лет, колхозник, освобожден от воинской обязанности по статье «глубокие неизлечимые расстройства общего питания конституционального характера или развившиеся вследствие хронических отравлений». По словам жены, страдает болезнью желудка и плохо видит (лично не осмотрен). Имеет 3 детей: девочек 11 и 2 лет и мальчика 7 лет. У детей при осмотре патологии не выявлено.

Дед пробанда по материнской линии (II—4) умер в возрасте 45 лет от сердечного заболевания. Нигде не лечился. По словам его жены (бабушки пробанда), 2 его брата умерли в доме инвалидов в среднем возрасте. Более подробных сведений о них не имеется. Старшая сестра умерла молодой, причина ее смерти родным неизвестна. Все 3 сибсов деда состояли в браке, но не имели детей.

Бабка пробанда по матери (II—5), 70 лет, здоровая, физически крепкая, трудоспособная женщина. По ее словам, у ее родителей, сибсов и племянников каких-либо нервно-психических и глазных заболеваний не обнаруживали.

Все остальные осмотренные члены семьи клинически выраженной патологии не имеют.

Заключение: в семье доминантно наследуется миотоническая дистрофия с характерной для этого заболевания вариабельностью.

У пробанда внутриутробная форма поражения с умственной отсталостью и лицевой дисплексией. Диагноз, заподозренный у пробанда, был подтвержден при обследовании семьи.

Синдром Маринеску—Шегрена

Впервые описан G. Marinesco, F. Dragonesco и другими авторами в 1931 г. у 4 больных. Однако синдром привлек внимание врачей только после того, как в 1950 г. T. Sjögren опубликовал результаты проведенного в Швеции обследования еще 14 больных. С тех пор заболевание описано во многих странах, в том числе и в СССР.

Частота синдрома неизвестна. К настоящему времени в литературе имеются описания более 80 случаев заболевания. Мы наблюдали только 2 случая среди нескольких тысяч умственно отсталых детей, обследованных в медико-генетической консультации.

Клиническая картина складывается из спиноцеребеллярной атаксии, катаракты, задержки физического развития, дизартрии и умственной отсталости.

Заболевание врожденное, и в детском возрасте не наблюдается его заметной прогрессивности. Уже во внутриутробном периоде нередко имеется отставание в физическом развитии. Часто встречаются различные аномалии скелета: расщепление позвонков, кифоз, плоскостопие, брахидактилия, аномалии ребер, нарушение роста зубов и др.

Из неврологических симптомов, помимо атаксии, отмечаются мышечная гипотония, иногда пирамидная симптоматика. Аномалии органа зрения, помимо катаракты, включают косоглазие, нистагм.

Волосы тонкие, сухие, светлые, ломкие. Под микроскопом выявляется их обеднение мозговым веществом и пигментом. Нередко у больных наблюдаются акроцианоз, повышение АД.

На рентгенограмме выявляются признаки повышения внутричерепного давления. Пневмограмма обнаруживает диффузную атрофию мозга с вовлечением мозжечкового отдела.

Умственная отсталость обычно глубокая, имеется у всех больных. Хотя атаксия у некоторых больных прогрессирует в более старшем возрасте и катаракта постепенно развивается, умственная отсталость, по мнению ряда исследователей, не прогрессирует [Абрамович Г. Б., Харитонов Р. А., 1968].

Этиология и патогенез. Заболевание обусловлено редким аутосомно-рецессивным геном и является, очевидно, дефектом обмена с началом действия мутантного гена во внутриутробном периоде.

Описанные анатомические изменения в единичных случаях аутопсий заключаются в атрофии коры и выраженных диффузных изменениях мозжечка. Отмечаются явления липидоза нервных клеток.

Лечение. Эффективной терапии нет. Больные с более легкой формой заболевания могут обучаться во вспомогательной школе.

Медико-генетическая консультация основывается на 25% риска для sibсов, как при всех аутосомно-рецессивных заболеваниях.

Прогрессирующая мышечная дистрофия (Дюшенна)

Миопатия Дюшенна как самостоятельная клиническая форма в группе мышечных дистрофий достаточно хорошо изучена. Впервые она детально описана еще в 1868 г. Среди всех мышечных дистрофий псевдогипертрофическая форма Дюшенна самая

тяжелая и самая распространенная. Она отмечается в популяции с частотой 1 : 30 000.

Клиническая картина. Основная симптоматика заболевания заключается в прогрессирующем нарастании мышечных дистрофических изменений с постепенным обездвиживанием больного. Поражаются прежде всего нижние конечности. Первые симптомы появляются, как правило, в возрасте 2—4 лет, хотя и до этого, уже на 1—2-м году жизни, двигательная активность больных обычно снижена. Дети позднее начинают ходить, не бегают, не влезают на стулья и т. п. В дальнейшем развивается специфическая «утиная» походка с переваливанием из стороны в сторону.

Характерны псевдогипертрофии икроножных мышц при нарастании диффузной мышечной атрофии; мышцы становятся плотными, увеличиваются в объеме. Иногда псевдогипертрофии захватывают и другие мышцы: живота, языка, бедра. Сухожильные рефлексy исчезают, но на ранней стадии заболевания могут быть даже несколько повышены. Процесс восходящий: кроме ног, мышечная слабость распространяется на мышцы спины, грудной клетки, верхних конечностей. К 13—15 годам больные, как правило, полностью обездвижены. Смерть наступает в конце второго десятилетия, чаще всего от острой сердечной недостаточности или от пневмонии.

Умственная отсталость. По данным разных авторов, 30—70% больных миопатией Дюшенна имеют умственную отсталость. Отдельными исследованиями показано, что умственная отсталость предшествует мышечным нарушениям и не нарастает, несмотря на прогрессирование самого заболевания [Dubowitz V., 1965, и др.].

Степень интеллектуального недоразвития может быть различной. Преобладают больные с негрубым снижением интеллекта, но встречаются и случаи олигофрении в степени имбецильности.

Интеллектуальное недоразвитие сопровождается, как правило, значительным отставанием в формировании речи. Специально проведенными исследованиями не выявлено соответствия между выраженностью двигательных нарушений и длительностью заболевания, с одной стороны, и степенью интеллектуального снижения — с другой. Вместе с тем отмечается внутрисемейная корреляция по наличию или отсутствию интеллектуального дефекта [Cohen H. et al., 1968].

Врожденный интеллектуальный дефект в сочетании с симптомами миопатии на ранних стадиях, главным образом с запаздыванием в становлении моторики, нередко служит причиной диагностических ошибок при обследовании ребенка в раннем возрасте. В этих случаях иногда диагностируются остаточные явления органического поражения мозга с умственной отсталостью и атонической формой детского церебрального паралича.

При дифференциальной диагностике нужно учитывать характер мышечных нарушений: более резкое поражение проксимальных отделов мышц конечностей по сравнению с дистальными, резко выраженная гипотония мышц. Электромиография в сомнительных случаях уточняет диагностику: она показывает изменения, свойственные мышечному уровню поражения. В большинстве случаев ранним симптомом болезни является также повышение активности одного из ферментов мышечной ткани в сыворотке — креатинфосфокиназы.

Этиология и патогенез. Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна вызывается рецессивным геном, локализованным в X-хромосоме. Первичный генный дефект неизвестен. Существует несколько гипотез. Предполагают, что поражение связано с дефектом мембран мышечного волокна. Это ведет к повышенной диффузии ряда веществ из мышечной клетки, а также к нарушению высвобождения ионов кальция [Tyler F., 1966, и др.].

Есть гипотезы об изменении регуляторной субъединицы фермента аденилатциклазы, в связи с чем падает содержание клеточного медиатора — циклического 3,5-аденозинмонофосфата (ЦАМФ) [Гехт Б. М., Ильина Н. А., 1982].

Есть и другие гипотезы, каждая из которых выдвигает свое патогенетическое толкование болезненного процесса. В частности, D. Ногобин и соавт. (1979) предполагают, что патогенез мышечной дистрофии связан с поражением тимуса, в результате чего падает уровень простагландина E_1 , необходимого для нормального связывания и освобождения ионов кальция мембранами клетки.

Патогенез умственной отсталости при этом заболевании полностью неясен. Анатомических изменений в мозге, как правило, не обнаруживают, хотя описывают в отдельных случаях изменения корковой цитоархитектоники с гетеротопией нейронов. Пневмоэнцефалография иногда выявляет гидроцефалию. Можно предположить, что нередкие эндокринные расстройства обусловлены церебральными нарушениями.

Отмеченное отсутствие корреляции между тяжестью основного заболевания и интеллектуальными нарушениями с несомненностью свидетельствует против возникновения умственной отсталости вследствие вторичного повреждения мозга продуктами нарушенного обмена или эмоциональной и моторной депривации. Наиболее вероятной можно считать гипотезу плеiotропного эффекта мутантного гена, повреждающего и мышечную ткань, и мозг. Повреждение мозга происходит скорее всего во внутриутробном периоде.

Лечение. Эффективной патогенетической терапии нет. Проводится общеукрепляющее лечение, включающее биогенные стимуляторы, аутогемотерапию, витамины. Есть опыт применения гексагидрокофермента Q_4 по 250—1000 мг/сут [Danawski T. S. et al., 1971]. Отмечены улучшения силы мышц и увеличение их массы.

В л
синтез
ретабо
аллопу
распад
ют по
жили
β- адре
ЦАМФ

Ме
сти в
банда
мутаци
случае
ко-гене
гетероз
обслед
такие
измене
атинфо
особен
мализу

Это
ного н
(1983)
ную то
цию у
обнару
генных
Разраб
носите
ства ж
выбора

Синдр

Сино

Впе
5 мал
описан
Час

ром вс
Кли
нормал
торное
ралич.
Вол
обедне

В лечении больных используются и препараты, улучшающие синтез белков, в частности анаболические гормоны (неробол, ретаболил). Наблюдался положительный эффект от применения аллопуринола — ингибитора ксантиноксидазы, участвующей в распаде пуринов [Гехт Б. М., Ильина Н. А., 1982]. Препарат дают по 0,1—0,3 г/сут в течение 2—3 мес. Эти же авторы предложили лечение различных миодистрофий препаратами из группы β -адреноблокаторов, что приводит к уменьшению содержания ЦАМФ в мышцах (анаприлин и карбонат лития).

Медико-генетическое консультирование представляет сложности в спорадических случаях заболевания, когда дефект у пробанда может быть и унаследованным, и обусловленным свежей мутацией в X-хромосоме, полученной от матери. Около $1/3$ всех случаев обусловлено вновь возникшими мутациями. Для медико-генетической консультации чрезвычайно важно установление гетерозиготного носительства мутантного гена у женщин в обследуемой семье. У женщин-гетерозигот могут быть выявлены такие симптомы, как увеличение икроножных мышц, небольшие изменения электромиограммы и увеличение активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови. Последний показатель особенно важен, но после 30 лет жизни, как правило, он нормализуется, что снижает его диагностическую ценность.

Это делает необходимым поиски других тестов гетерозиготного носительства у женщин 30 лет и старше. U. Rott, D. Mulz (1983) предлагают ультразвуковое обследование и компьютерную томографию мышц, выявляющие их жировую инфильтрацию у гетерозиготных носительниц. V. Jonasescu и соавт. (1983) обнаружили увеличение синтеза коллагена в культурах миогенных клонов как у больных, так и у женщин-гетерозигот. Разрабатываются и другие методы определения гетерозиготного носительства. При установлении прогноза для здоровья потомства женщины — носительницы гена миопатии Дюшенна методом выбора является определение пола плода.

Синдром Менкеса

Синонимы: синдром «курчавых волос», трихополиодистрофия.

Впервые синдром описан Y. Menkes и соавт. в 1962 г. у 5 мальчиков в одной семье. К настоящему времени имеются описания более 50 случаев в странах Европы и Австралии.

Частота заболевания в Европе неизвестна, в Австралии синдром встречается с частотой 1 : 35 000.

Клиника. До 2-месячного возраста дети обычно развиваются нормально. Далее появляются развернутые судороги, психомоторное развитие останавливается, нарастает спастический паралич. Быстро наступает полная психическая деградация.

Волосы больных тонкие, обломанные, мелко скрученные, обедненные пигментом. Под микроскопом видны разрывы воло-

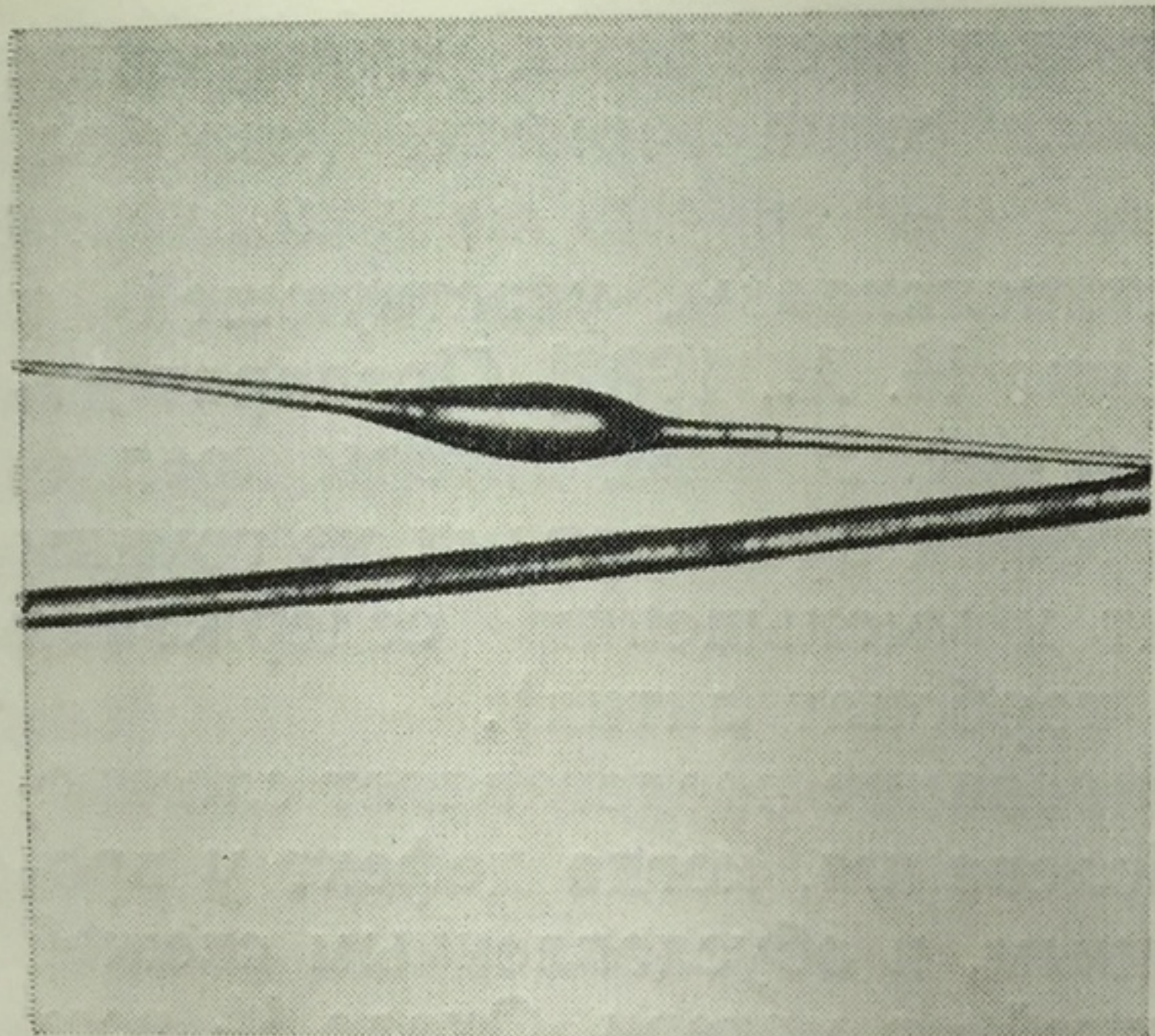


Рис. 53. Волос больного с синдромом Менкеса под микроскопом.

Видны истончение и веретенообразное вздутие. Внизу нормальный волос ребенка того же возраста.

сяной оболочки, перекруты вокруг оси, веретенообразные вздутия (рис. 53). Кожа бледная, отечная; гипотермия является очень частым и характерным симптомом данного заболевания [Danks D. et al., 1972].

Хотя в литературе имеются данные об отсутствии изменений волос до начала дегенеративного процесса, мы наблюдали новорожденного (из семьи, где уже имелись случаи заболевания), у которого уже в родильном доме был этот характерный симптом в сочетании с некоторой бледностью и пастозностью кожи. Судорожные

приступы и нервно-психическая деградация у этого ребенка начались в 3 мес.

Иногда у больных отмечаются диспластические черты: микрогнатия, высокое небо, косолапость, воронкообразная грудь, преждевременное сращение черепных швов.

Рентгенография костей выявляет своеобразные изменения: расширение передней части ребер, периостальные разрастания в области метафизов трубчатых костей, нередко спонтанные переломы. Изменения костей сходны с таковыми при цинге. Ангиография показывает повышенную извилистость мозговых артерий. Заболевание быстро прогрессирует. Смерть наступает на 1—2-м году жизни обычно от присоединившейся инфекции.

В крови у больных обнаруживается сниженный уровень меди и церулоплазмينا. Снижение содержания меди находят также в волосах и моче [Danks D. et al., 1972].

Однако своеобразные волосы больных в сочетании с тяжелой дегенерацией нервной системы и костными изменениями дают возможность диагностировать поражение на основании только клинической картины, даже без дополнительных биохимических исследований.

Патологическая анатомия, этиология и патогенез. Мозг больных атрофичен, его масса иногда составляет половину возрастной нормы. Желудочки мозга обычно расширены. Отмечаются очаги дегенерации, деструкция паренхимы, глиоз. Изменения касаются не только полушарий, но и мозжечка и спинного мозга. Сосуды изменены: внутренняя стенка артериол как бы разделена на части (фрагментарна), мелкие сосуды закупорены.

Имеются выраженные нарушения в костях с поднадкостничными переломами и периостальными разрастаниями.

Заболевание описано только у мальчиков. Передача в ро-

Рис. 54. Р...
Темным к...
чина; свет...
дыши; све...
банда.

дословн...
следова...

Перв...
связано...
меди в...
фермент...
vens B.

Нару...
чего ста...
волос с...
также о...

Лече...
введение...
венным...
чено не...
в литера...

При...
плода, к...
биохими...
женщин...

Прив...
с даннь...

Проба...
кавшей б...
асфиксия,

Мать...
в первом...
вольными...
мертвая д...

От по...
рые до 2-...
детей нач...
частыми, д...
наступал...
присоедин...
травму.

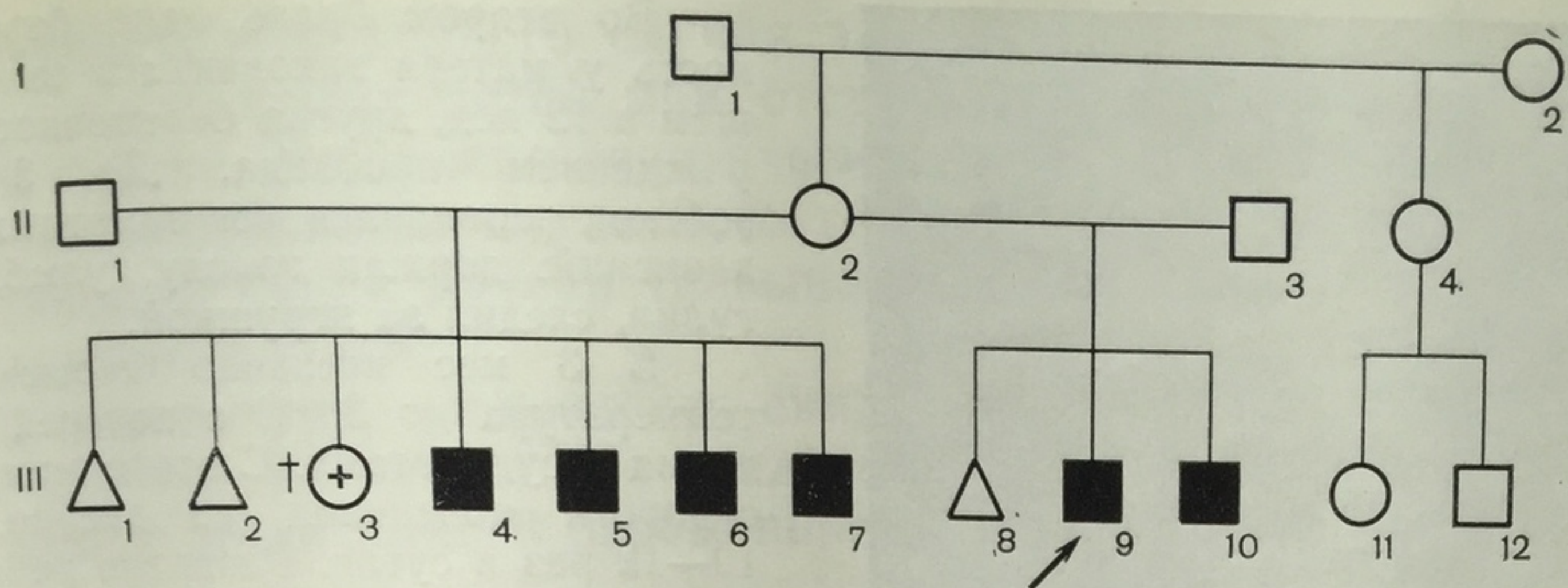


Рис. 54. Родословная пробанда с синдромом Менкеса.

Темным квадратом обозначены больные мужчины; светлый квадрат — обследуемый мужчина; светлый круг — обследуемая женщина; светлый треугольник — спонтанные выкидыши; светлый круг со знаком «плюс» в центре — умерший; стрелка указывает пробанда.

дословной соответствует рецессивному сцепленному с полом наследованию.

Первичный биохимический дефект неизвестен, но поражение связано с нарушением всасывания меди в кишечнике. Дефицит меди в плазме приводит к резкому уменьшению активности всех ферментов, для которых медь является катализатором [Stevens B., Townley R., 1973].

Нарушается формирование эластина и коллагена, следствием чего становится изменение сосудистой стенки. Депигментация волос связана с недостаточной активностью тирозиназы, что также обусловлено дефицитом меди.

Лечение. Предпринимались попытки лечения пероральным введением препаратов меди, но без успеха. При лечении внутривенным введением ацетата меди (в дозе 80—100 мг/сут) отмечено некоторое улучшение. Данных о стойком эффекте лечения в литературе нет.

При **медико-генетическом консультировании** определяют пол плода, как и при других X-сцепленных поражениях с неясным биохимическим дефектом. Опорных данных для выявления женщин — носительниц гена пока не имеется.

Приводим краткое описание наблюдавшейся нами семьи с данным синдромом. Родословная представлена на рис. 54.

Пробанд — мальчик 9 мес (III—9), родился от девятой, нормально протекавшей беременности с массой тела 3750 г. Отмечалась кратковременная асфиксия, но к груди приложен в срок, сосал активно, выписан на 7-е сутки.

Мать (II—2) 37 лет, отец (II—3) 38 лет, оба русские, здоровы. У матери в первом браке было 7 беременностей, из которых 2 закончились самопроизвольными выкидышами в ранние сроки. От третьей беременности родилась мертвая девочка.

От последующих беременностей рождались доношенные мальчики, которые до 2—2½ мес развивались без видимых отклонений. В этом возрасте у детей начинались судорожные приступы, которые быстро становились очень частыми, до 10—15 в сутки и более. Психомоторное развитие останавливалось, наступал церебральный паралич. Все дети умирали в возрасте 5—9 мес от присоединившейся пневмонии. У всех больных диагностировали родовую травму.

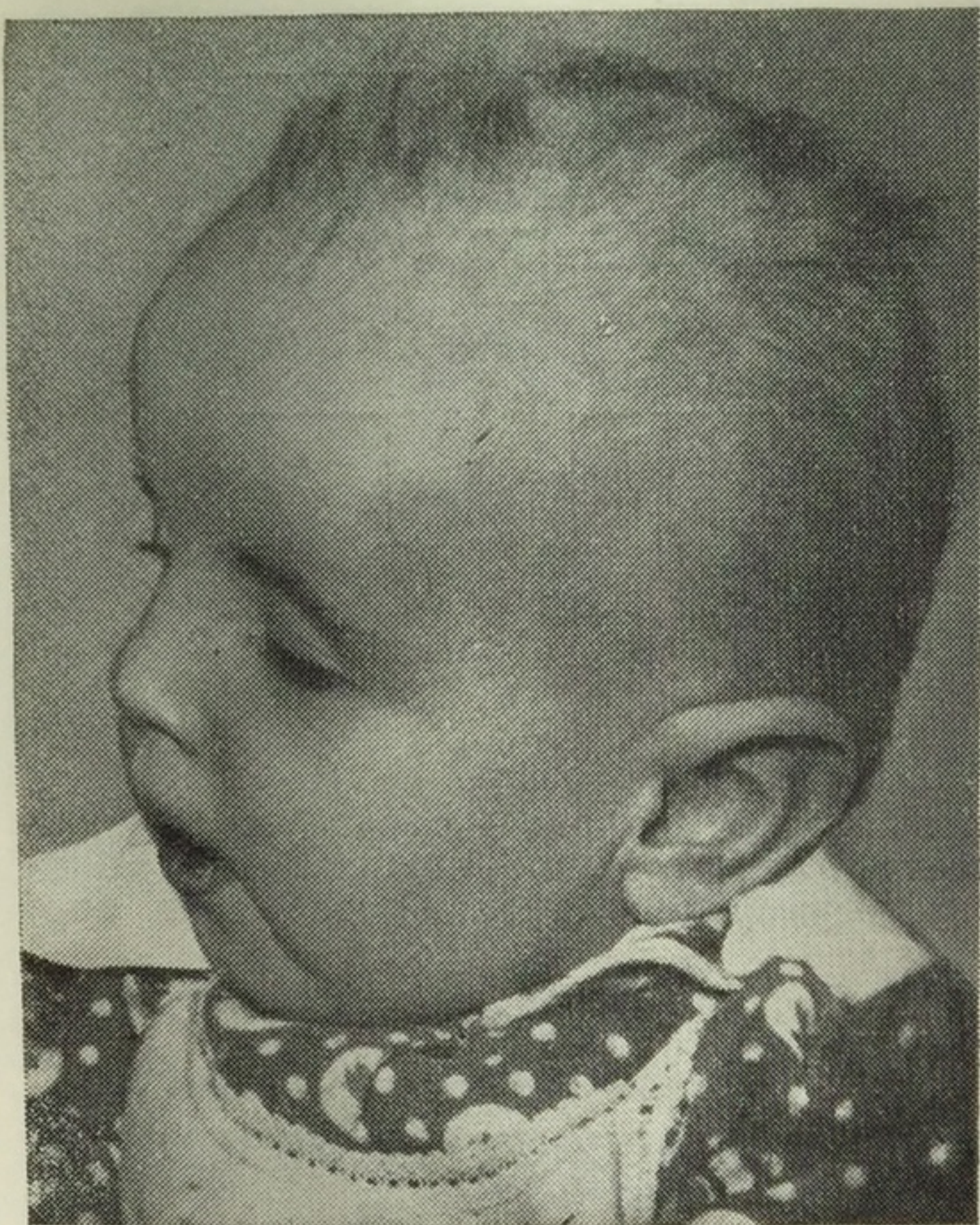


Рис. 55. Синдром Менкеса. Тяжелая психическая деградация. Особенности структуры волос.

Во втором браке одна беременность у матери закончилась выкидышем в 12 нед, другая беременность — рождением пробанда. До 3 мес ребенок развивался без заметных отклонений: держал голову, улыбался, гулил, следил за игрушкой.

В 3 мес внезапно повысилась температура до 38°C с потерей сознания и судорогами. С этого момента судороги возникали ежедневно, до 10—12 раз в сутки. Развитие ребенка прекратилось, появились явления регресса: перестал держать голову, следить за предметами. В 6-месячном возрасте был госпитализирован в детское неврологическое отделение. В больнице состояние без изменений.

Спинномозговая жидкость: белок 2,3 мг/л, цитоз 238/3, лимфоциты 95%, нейтрофилы 3%, макрофаги 2%. Глазное дно нормальное. Обследование на токсоплазмоз и RW патологии не выявило. Выписан с диагнозом: остаточные явления внутричерепного кровоизлияния, спастический гемипарез, задержка развития психических и статомоторных функций.

При осмотре в медико-генетической консультации физическое развитие соответствует возрасту. Телосложение правильное. Кожа очень бледная. Голову не держит, взгляд не фиксирует, на ноги не опирается, на окружающее не реагирует. Отмечается расходящийся страбизм, сглаженность лицевых складок. Тонус мышц повышен, больше справа. Сухожильные рефлексы высокие, $D > S$.

Обратили на себя внимание необычные волосы ребенка: лишенные пигмента, редкие, очень короткие и тонкие, мелко скрученные (рис. 55). По словам матери, у других ее сыновей, были точно такие же волосы (у мертворожденной девочки волосы были темные, прямые).

При микроскопии волос видны характерные изменения: веретенообразные вздутия, перекруты, разрывы.

Рентгенография черепа выявила нерезкие признаки внутренней водянки. На рентгенограмме костей отмечено искривление бедер по типу соха вага. Дистальные метафизы воронкообразно расширены, субхондральные зоны также расширены, с зубчатыми краями.

В динамике через 2 мес вокруг левой бедренной кости отмечены значительные периостальные разрастания с ровными четкими контурами, как муфтой охватывающие проксимальный метафиз и диафиз бедренной кости.

На рентгенограмме голеней — симметричные изменения большеберцовых костей. Их оси изогнуты кпереди и латерально. Кортикальный слой нарушен. Метафизы расширены.

Лабораторные данные: кариотип 46, XY. В крови — умеренная генерализованная гипераминоацидурия. Уровень меди в сыворотке 3,76 ммоль/л.

Заключение: клиническая картина поражения полностью соответствует синдрому, описанному Менкесом. Имеются все основания полагать, что 4 других мальчика (от первого брака матери) имели то же поражение.

Мать обратилась в медико-генетическую консультацию, имея очередную беременность сроком 30—32 нед. Родился мальчик, который был осмотрен нами в родильном доме. Заболевание у новорожденного диагностировано на основании характерных изменений волос. В 3-месячном возрасте у ребенка появился судорожный синдром и развилась типичная клиническая картина поражения.

Необ
числе по
этого не
готное н
ративной
мутантн
В ли
ных слу
здоровы

Синдром

Синон
Впер
стоящем
больных
заболева
1 : 10 000

Клини

в первую
системы
на внешн
жены, др

Основ

подъемов
снижения
зы. Очен
ков язык
тяжелым
резкими
длине и
ется мы
или сниж
отсутству

В ран

подъемов
ния, что
тания.

Часто

V. McKus
Продо
пает обы
нередко б

Диагн

симптома
случаях д
но вводят
1 : 1000 (д
ту появля

Необычность данного случая заключается в очень большом числе пораженных детей при отсутствии здоровых. Причина этого неясна. Возможно генетическое объяснение, т. е. гетерозиготное носительство мутантного гена может сказаться на генеративной функции матери (невынашивание плодов, не имеющих мутантного аллеля?).

В литературе, касающейся синдрома Менкеса, мы аналогичных случаев не нашли. Не исключается и случайное отсутствие здоровых детей при 10 беременностях, хотя это менее вероятно.

Синдром Райли—Дея

Синоним: семейная дизавтономия.

Впервые описан С. Riley и соавт. (1949) у 5 больных. К настоящему времени в литературе имеются описания более 600 больных, все случаи только среди евреев ашкенази. Частота заболевания в этой популяции составляет приблизительно 1:10 000—12 000. Частота гетерозиготного носительства 1:50.

Клиническая картина очень своеобразна. Она обусловлена в первую очередь нарушениями функции автономной нервной системы при резком изменении гармоничности ее реагирования на внешние стимулы: одни вегетативные функции резко выражены, другие снижены или почти не проявляются.

Основная симптоматика складывается из немотивированных подъемов температуры, обильной потливости, гиперсаливации, снижения болевой чувствительности, отсутствия выделения слезы. Очень характерна также сглаженность грибовидных сосочков языка с понижением вкусовой чувствительности. Частым и тяжелым симптомом являются приступы неукротимой рвоты с резкими колебаниями АД. Больные, как правило, отстают в длине и массе тела, нередко развивается кифосколиоз, отмечается мышечная гипотония. Корнеальный рефлекс отсутствует или снижен. Сухожильные рефлексy также часто снижены или отсутствуют. Слабость гладкой мускулатуры вызывает энурез.

В раннем возрасте на первый план, кроме необъяснимых подъемов температуры, выступают резкие затруднения кормления, что обусловлено нарушениями рефлекса сосания и глотания.

Частота основных симптомов проанализирована Р. Brunt, V. McKusick (1970).

Продолжительность жизни больных снижена. Смерть наступает обычно от присоединения тяжелых легочных инфекций, но нередко больные доживают и до 30—40 лет.

Диагностика больших сложностей не представляет, так как симптоматика заболевания очень своеобразна. В сомнительных случаях диагностике помогает проба с гистамином: внутрикожно вводят 0,2 мл раствора гистаминфосфата в концентрации 1:1000 (детям до года — 1:10 000). В норме уже через минуту появляются интенсивная боль и эритема. Эритематозное

пятно достигает максимума через 10 мин (диаметр 2—6 см).

У больных с дизавтономией боль при введении гистамина незначительная и практически отсутствует покраснение. Применяется также вкусовой тест: ребенку дают попробовать слабые растворы хлористоводородной кислоты, поваренной соли и сахара. Оценивается также реакция зрачков на закапывание 2,5% раствора метазолина: у больных возникает миоз в течение 10—15 мин [Axelrod F. et al., 1972].

Умственная отсталость обычно неглубокая, бывает не во всех случаях. Характерны нарушения речи в форме дизартрии и запинок, сопровождающихся неритмичным дыханием. Больные отличаются выраженной эмоциональной лабильностью, с преобладанием повышенного настроения, двигательной расторможенности. Нередко развивается судорожный синдром. При возбуждении у больных появляются на коже ярко гиперемированные пятна, быстро увеличивающиеся в размерах.

Этиология, патогенез и патологическая анатомия. Патологоанатомические данные весьма скудные. W. Brown и соавт. (1964) отмечали демиелинизацию в продолговатом мозге, в ретикулярной формации, дегенерацию и атрофию клеток в вегетативных и сенсорных ганглиях. Имеется также истончение окончаний подкожных чувствительных нервов.

Поражение вызывается аутосомно-рецессивным геном, очевидно, имеющим узкоэтническое распространение.

Первичный биохимический дефект неизвестен, но предполагают, что он заключается в недостатке допамингидроксилазы, что ведет к нарушению обмена катехоламинов, так как этот фермент ответствен за превращение допамина в норэпинефрин.

В моче у больных обнаруживают уменьшение количества ванилил-миндальной кислоты.

Лечение. В литературе имеются описания успешной терапии больных препаратами из группы холинэстеров: метахолином, урохолином [Axelrod F. et al., 1972].

Приводим описание наблюдавшегося нами больного с семейной дизавтономией.

Мальчик 10 лет, второй ребенок в семье. Обратились с жалобами на плохую успеваемость и приступы неукротимой рвоты. Родители являются четвероюродными сибсами, по национальности евреи.

Первый сын умер в возрасте 4 лет в доме ребенка. У него с рождения были приступы потери сознания, иногда резкие подъемы температуры без видимой причины. В развитии отставал: не ходил, не сидел, не знал родных. Диагностирована родовая травма, но на аутопсии поставлен диагноз туберозного склероза (однако каких-либо кожных или глазных изменений при жизни ребенка не отмечено).

Больной родился в срок с массой тела 2800 г. До года считался здоровым ребенком, но постоянно были затруднения в кормлении: плохо сосал, глотал, часто поперхивался. Отмечалась очень сильная потливость, временами кожа резко краснела. Температура без причин повышалась до 39—40 °С, часто развивались диспепсические явления. В психомоторном развитии отставал: начал ходить с 1 года 8 мес, первые слова произнес в 2 года, фразы — с 4 лет; речь косноязычная.

Мать о
даже при в
пугался и к
При плаче п
реагировал
рвоты, приб
с повышени
тализировал
ния люмина
С 7 лет

По словам
ми, резко кр
Отстает

диспластиче
Отмечается

ние. На ли
кистей с эл

рефлексы не
резкая потл

ности такти
лекс снижен

Мальчик эй
Рентгеногра

Заключе
диспропорци

сухожильны
своеобразием

дизавтономи
лое данное з
достаточно.

Синдром

Заболеван

Синдром,

данного с

умственно

Возмож

вании, бол

матически

на диагно

Клинич

вания зак

ходьбе на

мах легко

явились о

синдрома.

ками с раз

напоминак

и резкое в

В сома

несколько

менения н

лочки, уме

Мать отмечает, что мальчик никогда не плакал от боли при инъекциях, даже при введении сульфата магния, только в более старшем возрасте очень пугался и кричал при виде крови (при аденотомии, взятии крови из вены). При плаче по другим причинам ребенок никогда не пролил ни одной слезы. Не реагировал на вкус горьких лекарств. С 7 лет у больного появились приступы рвоты, приблизительно раз в месяц, продолжительностью до нескольких часов, с повышением АД до 150/90 мм рт. ст. По этой причине неоднократно госпитализировался. Заподозрили центральное происхождение рвоты, и после лечения люминалом и стугероном приступы стали реже и протекали легче.

С 7 лет учится в массовой школе, с трудом справляется с программой. По словам матери, нередко дает аффективные вспышки: кричит, стучит ногами, резко краснеет, но успокаивается очень быстро.

Отстает в физическом развитии: рост 105 см, масса тела 30 кг. Несколько диспластичен. Большие уши со сглаженным затылком. Имеется кифосколиоз. Отмечается расходящийся страбизм (непаретический). Выражено слюнотечение. На лице постоянная неадекватная улыбка. Моторно неловок, движения кистей с элементами атаксии. Тонус мышц несколько снижен, сухожильные рефлексы не вызываются, кожные сохранены. Во время осмотра выявляются резкая потливость, почти полное отсутствие болевых ощущений при сохранности тактильной и суставно-мышечной чувствительности. Корнеальный рефлекс снижен. Язык гладкий, блестящий, со слабо выраженными сосочками. Мальчик эйфоричен, непоседлив. Интеллектуально снижен нерезко: IQ 75. Рентгенография черепа патологии не выявила. Кариотип 46, XY.

Заключение: резкие нарушения вегетативных функций с их выраженной диспропорцией, почти полное отсутствие болевой чувствительности, отсутствие сухожильных рефлексов, приступы рвоты с колебаниями АД в сочетании со своеобразием психики позволяют диагностировать синдром наследственной дизавтономии. У первого ребенка в данной семье не исключается более тяжелое данное заболевание, хотя анамнестических данных для этого диагноза недостаточно.

Синдром «счастливой куклы»

Заболевание впервые описано Н. Augelman в 1965 г. у 3 детей. Синдром, очевидно, очень редкий. Мы наблюдали один случай данного синдрома среди нескольких тысяч детей с глубокой умственной отсталостью.

Возможно, что особенности симптоматики при этом заболевании, больше психопатологические и неврологические, чем соматические, недостаточно направляют внимание клиницистов на диагностику этой своеобразной нозологической формы.

Клиническая картина. Специфическая симптоматика заболевания заключается в атактических движениях ребенка, при ходьбе напоминающих движение заводной куклы, и пароксизмах легко провоцируемого и длительного смеха. Эти симптомы явились основанием для столь необычного названия данного синдрома. Существует еще два симптома: частые движения руками с разведением их в стороны и быстрым сближением, тоже напоминающие движения заводных кукол, а также очень частое и резкое высовывание языка.

В соматическом статусе у больных имеется ряд аномалий: несколько микроцефальный череп с уплощенным затылком, изменения на глазном дне — неполное развитие сосудистой оболочки, уменьшение ее пигментации и атрофия зрительного нер-

ва. Отмечены также пятна Брушфильда на радужке. В. Bower, P. Javvons (1967) подчеркивают сходство лиц описанных ими детей с данным синдромом, хотя и без явных патологических черт в структуре: лица широкие, несколько монголоидного типа. Неврологическое состояние характеризуется нерезкой мышечной гипотонией, рефлексы обычно не изменены.

Умственная отсталость и судороги — неспецифичные, но постоянные симптомы заболевания.

Умственная отсталость всегда глубокая и выявляется очень рано. Дети с рождения резко отстают в психомоторном развитии. В конце 1-го — начале 2-го года развивается эпилептиформный синдром. Припадки полиморфные — салаамовы, экстензорного типа, клонические судороги. В этом же возрасте появляются типичные для заболевания приступы смеха.

На ЭЭГ определяются симметрическая синхрония волн с частотой 2—3 цикла в 1 с и пики. Эти изменения постоянны. Они отмечаются не только в раннем, но и в более позднем возрасте — у детей 5—7 лет.

Пневмоэнцефалография выявляет расширение желудочков и атрофию мозга.

Патологоанатомических данных в литературе нет.

Синдром описан только как спорадический у детей обоего пола. Ни кровного родства родителей, ни хромосомных изменений не найдено. Число случаев в литературе слишком мало, чтобы можно было сделать какие-либо выводы об этиологии заболевания.

Лечение симптоматическое и заключается в подборе противосудорожной терапии. Отмечен некоторый эффект преднизолона [Bower B., Javvons P., 1967].

Глава 5. УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ДЕФЕКТАХ ОБМЕНА

К наследственным дефектам обмена относят такие моногенно наследуемые заболевания, при которых есть доказательства взаимосвязи мутантного гена и нарушений биохимической функции (либо мутантно измененного белка, либо продуктов метаболизма, измененного вследствие ферментопатии).

Понятие «наследственный дефект обмена» может быть и более широким: в него можно включить все моногенные наследственные дефекты с несомненным прогрессированием. Раскрытие биохимических нарушений для этих дефектов — дело времени.

Сейчас насчитывается около 600 наследственных дефектов обмена, и приблизительно для 200 из них известен первичный биохимический дефект, т. е. мутантно измененный белок [McKusick B., 1978]. Исчерпывающей, строго обоснованной классификации группы наследственных дефектов обмена пока нет.

С точки
са: фермент
белки со сп
наследствен
[Краснополь
Наследств
лектуальны
тии, хотя из
ных и струк
L. Crom
варианты на
умственной

I. Наруше
тидинемия и др
II. Наруше
фруктозурия и
III. Болезн
1) мул
2) лип
и д
3) гли
IV. Лейко
V. Обмен
за, псевдогипо
VI. Други
других видов

Механизм
логических
ка неясен. С
ное воздейс
возникающи
ществ, недо
и пр.). При
зации нервн
Следует
фектов обме
ра старых п
и внедрение
все новых
рокий полим
уже известн
разнообрази
Показано
синтез ферм
ну его синте
быть измене
ствия, что н
проявлений.
Различно
разной частот

С точки зрения функции мутантные белки делят на 4 класса: ферменты, транспортные, структурные и циркулирующие белки со специфической функцией. Абсолютное большинство наследственных дефектов обмена относится к ферментопатиям [Краснопольская К. Д., Кнапп А., Махилл Г., 1982].

Наследственные дефекты обмена, сопровождающиеся интеллектуальным недоразвитием, почти исключительно ферментопатии, хотя известны и другие варианты — изменения транспортных и структурных белков.

L. Crome, L. Stern (1972) выделяют следующие основные варианты наследственных дефектов обмена, сопровождающихся умственной отсталостью.

I. Нарушения обмена аминокислот: фенилкетонурия, гомоцистинурия, гистидинемия и др.

II. Нарушения обмена органических кислот и углеводов: галактоземия, фруктозурия и др.

III. Болезни накопления:

1) мукополисахаридозы (синдромы Гурлер, Гунтера и др.);

2) липидозы (болезнь Тея — Сакса, Гоше, болезнь Нимана — Пика и др.);

3) гликогенозы (болезнь Помпе и др.).

IV. Лейкодистрофии.

V. Обменно-гормональные нарушения: неэндемические формы гипотиреоза, псевдогипопаратиреоз Олбрайта и др.

VI. Другие метаболические нарушения (минерального, билирубинового и других видов обмена).

Механизм нарушения функции мозга и возникающих морфологических изменений при наследственных дефектах обмена пока неясен. Очевидно, следует принимать во внимание комплексное воздействие на мозговую ткань разнообразных факторов, возникающих вслед за первичным блоком (избыток одних веществ, недостаток других, существование побочных продуктов и пр.). При многих дефектах обмена страдает процесс миелинизации нервной ткани.

Следует отметить, что знания в области наследственных дефектов обмена непрерывно расширяются, что требует пересмотра старых представлений. Усовершенствование известных ранее и внедрение новых методов исследования приводят к открытию все новых и новых заболеваний этой группы. Выясняется широкий полиморфизм как основного биохимического дефекта при уже известных заболеваниях, так и связанное с этим фактом разнообразие клинических проявлений.

Показано, что различные мутации гена, обуславливающего синтез фермента, по-разному влияют на количественную сторону его синтеза. Таким образом, ферментная активность может быть измененной от едва заметного снижения до полного отсутствия, что несомненно скажется на разнообразии клинических проявлений.

Различные наследственные дефекты обмена встречаются с разной частотой. Самым частым из них является фенилкетону-

рия, которая обнаруживается у одного из 10 000 новорожденных и составляет около 1% контингента больных с умственной отсталостью. Другие заболевания встречаются с частотой от 1 : 15 000—20 000 до 1 : 100 000—300 000 новорожденных.

Есть и такие поражения, которые описаны пока только в единичных случаях.

Наследственные нарушения обмена веществ у новорожденных диагностируются при помощи скринирующих (просеивающих) программ, проводимых в массовом масштабе. В последние годы сформулированы четкие требования к массовым скринирующим программам. Выявлению в популяции подлежат только те заболевания, для которых существует профилактический метод лечения.

Второе важнейшее требование — это экономическая выгода для общества от применения программы. Стоимость проведения программы не должна превышать стоимости содержания и лечения не выявленных в доклинической фазе больных.

Существующие во многих странах программы выявления гомозиготных носителей гена фенилкетонурии дают 4—10-кратный экономический эффект [Smith M. et al., 1979, и др.]. Он может быть повышен в результате организации так называемых мультифазных программ для выявления не одного, а нескольких заболеваний с общим сбором исследуемого материала, например для массового выявления фенилкетонурии и гипотиреоза по одновременно взятым образцам крови [Jilliny R., 1976, и др.].

Практически среди дефектов с интеллектуальным недоразвитием целесообразно массовое скринирующее выявление фенилкетонурии и гипотиреоза.

Наряду с усовершенствованием и внедрением скринирующих программ для новорожденных в настоящее время идет интенсивная разработка методов пренатальной диагностики поражения плода, что практически должно проводиться в семьях с высоким риском по тому или иному заболеванию. Эта диагностика осуществляется при исследовании культуры амниотических клеток или жидкости в ранние сроки беременности.

Часть обменных дефектов, имеющих сцепленное с полом рецессивное наследование, допускает и другой метод эффективной профилактики — пренатальное определение пола плода.

Интенсивность исследований в этой области позволяет надеяться, что со временем практически для всех наследственных дефектов обмена будут разработаны методы ферментной диагностики и, следовательно, эффективной антенатальной профилактики.

Среди всего разнообразия наследственных дефектов обмена много таких заболеваний, где клиническая картина дает основание заподозрить определенную нозологию. Биохимические методы в этих случаях подтверждают или исключают диагноз, причем эти методы часто очень сложны и трудоемки. При многих наследственных дефектах обмена клиническая картина так

характер
ния биох
Прим

Менкеса
Сказа

ни практ
леваний.
вают воз
диагност
риоде.

Это е
множестве
работы в
том, что
иными би
больше б
является
граммы.

Из на
но отстал
той встре
гипотирео

Кроме
руководст
клиническ
которых т
обследова

Некото
специфиче
Менкеса и
заболеван
ческим ос
лы, соотве

Нарушения

Заболеван
миноациду
званием «а

Все ам
избыточные
нокислот в
ные наруш
ках (болезн

Эти вид
аминоациду
обмена ам
вторичные
чой вызыва

характерна, что окончательный диагноз ставится без привлечения биохимических методов.

Примером могут служить такие заболевания, как синдром Менкеса, гипотиреоз, синдром Тея — Сакса и др.

Сказанное ни в какой степени не умаляет ни теоретического, ни практического значения биохимического изучения этих заболеваний. Именно биохимические методы исследования открывают возможности профилактики тяжелых страданий путем диагностики наследственных заболеваний в антенатальном периоде.

Это еще раз подчеркивает роль клинициста в диагностике множества различных наследственных дефектов обмена. За годы работы в медико-генетической консультации мы убедились в том, что клинически (с последующим подтверждением теми или иными биохимическими методами) распознается в десятки раз больше больных с наследственными дефектами обмена, чем выявляется при использовании скринирующей биохимической программы.

Из наследственных дефектов обмена в контингенте умственно отсталых детей постоянно и с довольно значительной частотой встречаются только фенилкетонурия, мукополисахаридозы и гипотиреоз.

Кроме описания этих заболеваний, мы включили в данное руководство лишь некоторые дефекты обмена с характерной клинической симптоматикой, для окончательной диагностики которых требуется подтверждение биохимическими методами обследования.

Некоторые из наследственных дефектов обмена, также со специфической клинической картиной (гипотиреоз, синдром Менкеса и др.), описаны в других разделах книги. При этих заболеваниях основная роль в диагностике принадлежит клиническим особенностям болезни, поэтому они помещены в разделы, соответствующие основной клинической симптоматике.

Нарушения аминокислотного обмена

Заболевания этой группы, как правило, сопровождаются гипераминоацидурией; в руководствах они часто фигурируют под названием «аминоацидурия».

Все аминоацидурии принято делить на 2 большие группы: избыточные, т. е. сопровождающиеся повышением уровня аминокислот в плазме (фенилкетонурия), и почечные, т. е. вызванные нарушением реабсорбции тех или иных аминокислот в почках (болезнь Гартнупа).

Эти виды нарушений относятся к так называемым первичным аминоацидуриям, т. е. связанным так или иначе с нарушением обмена аминокислот в организме. Кроме того, существуют вторичные аминоацидурии, когда выделение аминокислот с мочой вызывается нарушением функции печени или почек при

другом обменном дефекте или, значительно чаще, при повреждающем экзогенном токсическом воздействии.

Примером наследственного дефекта обмена, сопровождающегося вторичной аминокацидурией, является галактоземия, при которой основное нарушение касается метаболизма углевода галактозы, а не аминокислот.

Дифференциальная диагностика аминокацидурий, вызванных врожденными первичными и вторичными нарушениями обмена, с одной стороны, и аминокацидурий, вызванных токсическими средовыми воздействиями — с другой, очень сложна и далеко не всегда возможна. Вместе с тем это один из очень важных вопросов в дальнейшем изучении нарушений аминокислотного обмена.

В контингенте умственно отсталых больных первичной аминокацидурией наиболее часто встречаются фенилкетонурия и гоцистинурия.

Фенилкетонурия

Синонимы: синдром Феллинга, фенилпировиноградная олигофрения.

Впервые фенилкетонурия описана в 1934 г. норвежским врачом и биохимиком А. Fölling, который выделил из мочи двух слабоумных детей фенилпировиноградную кислоту. Автор назвал обнаруженное им заболевание фенилпировиноградной олигофренией. Позднее большее распространение получил термин «фенилкетонурия» (сокращенно ФКУ), который более точно отражает сущность болезни.

Дефект с аутосомно-рецессивным ходом наследования.

Частота заболевания в разных популяциях различна: от 1 : 5000—1 : 6000 в Ирландии до 1 : 200 000 в Японии.

В среднем в Европе частота дефекта составляет 1 : 10 000 новорожденных. ФКУ обнаруживается в среднем у 1% больных олигофренией, причем чем тяжелее контингент обследуемых, тем чаще выявляется заболевание.

Поражение вызывается дефицитом фермента гидроксилазы-4-фенилаланина, контролирующего превращение фенилаланина в тирозин. В результате развивающегося блока обмена концентрация фенилаланина увеличивается во всех жидких средах организма в десятки раз. Часть фенилаланина выделяется с мочой, а остальное его количество превращается в фенилпировиноградную, фенилуксусную, фенилмолочную кислоты и другие фенилкетоновые вещества, которые также выделяются с мочой, обуславливая ее синевато-зеленое окрашивание при реакции с треххлористым железом.

Клиника. В первые 2—3 мес жизни у больного ребенка обычно нельзя обнаружить каких-либо отклонений в развитии. Лишь у некоторой части детей в это время отмечается повышенное беспокойство (беспричинный крик, нарушение сна) или, наобо-

рот, вялость, сонливость. К 4—6 мес выявляется отставание в психомоторном развитии, которое во втором полугодии становится особенно заметным. У многих детей с середины первого года жизни появляются экзематозные изменения кожи и судорожные явления.

Развернутая клиническая картина заболевания включает умственную отсталость, нарушение поведения, дефект пигментации, у части больных — судорожный синдром и изменения кожи.

Большинство больных (около 92—96%) имеют тяжелую умственную отсталость — идиотию и имбецильность. У 3—4% пораженных выявляется легкая недостаточность интеллекта и у 0,2—0,3% — почти нормальные умственные способности. В возрасте 4—5 лет уровень недостаточности интеллекта часто остается стабильным.

Психический статус характеризуется разнообразными расстройствами поведения, чаще возбуждением с двигательными стереотипиями, аутизмом, редко психотическими расстройствами.

Судорожный синдром наблюдается у 20—50% больных. У части детей отмечаются единичные эпилептиформные приступы за всю жизнь; у других судорожные пароксизмы, возникая чаще всего в конце первого полугодия жизни, повторяются на протяжении нескольких лет. Обычно в возрасте 3—5 лет судорожные явления уменьшаются, а затем исчезают даже без лечения. Судорожные приступы могут быть однотипными, но чаще они полиморфные. Как правило, судорожный синдром наблюдается у больных с глубоким слабоумием.

Неврологические изменения у больных ФКУ неспецифичны и у ряда детей могут отсутствовать. У части детей обнаруживается повышение мышечного тонуса, у другой — наоборот, его понижение. Приблизительно у половины больных повышены сухожильные и периостальные рефлексy, у некоторых вызываются пирамидные знаки. Часть больных имеют уменьшенный череп.

Весьма типичны для больных светлый цвет волос и радужки, но этот признак отмечается не всегда. Часто больные просто «светлее» своих родителей и здоровых сибсов. Последнее особенно относится к народностям, имеющим, как правило, темные глаза и волосы. Кожа больных ФКУ менее пигментирована, чем обычно. Довольно часто отмечаются (у 20—50% больных) экзематозные очаги, достигающие иногда значительных размеров. В ряде случаев ФКУ сочетается со склеродермией.

Заслуживает упоминания исходящий от больных своеобразный запах; его определяют различными терминами — «мышинный», «затхлый», «запах волка». Запах связан с присутствием в моче фенилуксусной кислоты.

Заканчивая описание клинических особенностей заболевания, следует подчеркнуть, что клиницист не должен ограничиваться ими при обследовании ребенка на ФКУ. До тех пор пока не проводится массовый скрининг новорожденных, врач должен

исключить это заболевание у каждого ребенка с нарушением нервно-психического развития.

Биохимическая диагностика ФКУ основывается на положительной качественной реакции мочи на фенилпировиноградную кислоту и обнаружении повышенной концентрации фенилаланина в плазме крови. Фенилпировиноградная кислота появляется у больных в моче в начале 2—3-й недели жизни, в отдельных случаях несколько позже, поэтому диагностика ФКУ в период новорожденности требует обязательного определения фенилаланина в крови.

Самая простая качественная реакция мочи на фенилпировиноградную кислоту производится с помощью 10% раствора треххлористого железа (реакция Феллинга). Проба считается положительной при сине-зеленом или серо-зеленом окрашивании, нередко с выпадением осадка того же цвета.

Фенилаланин в плазме (сыворотке) крови определяют с помощью хроматографии на бумаге, флуометрического и микробиологического методов.

Эти же методы применяются и в программах массового скрининга. Однако существенное преимущество имеет тест Гатри: он применяется в 90% тех стран, где проводится массовый скрининг новорожденных на ФКУ [Краснопольская К. Д. и др., 1982].

Патологическая анатомия. Масса мозга больных обычно несколько уменьшена, преимущественно за счет белого вещества. Отмечаются явления дисмиелинизации и глиоза. В литературе указывается на сходство патоморфологических изменений мозга у больных ФКУ и больных лейкодистрофиями.

Биохимические механизмы формирования умственной отсталости до конца не выяснены.

Лечение и профилактика. ФКУ — самый яркий пример наследственного заболевания с хорошим эффектом своевременной профилактической терапии. В лечении ФКУ оправдана диета с резким ограничением фенилаланина.

Диетическое лечение больного должно проводиться под постоянным строгим биохимическим контролем за уровнем фенилаланина и общего белка в сыворотке крови. Во время лечения диетой концентрация белка в крови должна поддерживаться на низких цифрах — не более 80—100 г/л. Подробные рекомендации по диетическому лечению больных ФКУ изложены в ряде монографий и руководств [Лебедев Б. В., Блюмина М. Г., 1972; Барашнев Ю. Е., Вельтищев Ю. Е., 1978; Полищук И. А., Булахова П. А., 1981].

Значительный опыт лечения больных ФКУ свидетельствует о том, что перевод больного на диету с первых 2—3 мес жизни и ее соблюдение в течение 10—12 лет предотвращают умственный дефект и другие проявления болезни. Диетическое лечение во многих случаях оказывается полезным и у детей старшего возраста: если оно и не предотвращает развитие слабоумия, то

нормал
ный си
Мас
основе
этом за

Гомоци

С. Field
нинга м
лически
С тех по
Часто

ных стра
ных. Сре
ляет при
Клин

касаются
линенны
мации
грудь, ва
ним из
Отмечаю
катаракт
ковой пр
вующиеся

В нев
симптомы
(1978) на
ройств с у
имеет про
ленно. Ег
мость выр

Заболе
особенност
вании. При
для опреде
ственное с
аминокисл

Умствен
на прибли
рушения р
дизартрия.

На ЭЭГ
выраженно
1982].

Патолог
ние наслед
ский дефек

нормализует поведение и ликвидирует или ослабляет судорожный синдром.

Массовый скрининг новорожденных тестом Гатри лежит в основе эффективной профилактики умственной отсталости при этом заболевании.

Гомоцистинурия

С. Field и соавт. в 1962 г. при проведении биохимического скрининга мочи умственно отсталых детей выявили новый метаболический дефект с повышением содержания гомоцистина в моче. С тех пор описано около 200 больных.

Частота заболевания среди новорожденных различна в разных странах и колеблется от 1 : 80 000 до 1 : 180 000 новорожденных. Среди умственно отсталых частота гомоцистинурии составляет приблизительно 0,3%.

Клиника. Соматические изменения при этом заболевании касаются прежде всего костной системы. Трубчатые кости удлинены (при укороченном туловище), часто встречаются деформации суставов, сколиозы, плоскостопие, воронкообразная грудь, вальгусная деформация стоп, крыловидные лопатки. Одним из характерных симптомов является эктопия хрусталика. Отмечаются и другие офтальмологические аномалии: глаукома, катаракта, миопия. В целом клиническая картина сходна с таковой при синдроме Марфана. Больные имеют мягкие светлые вьющиеся волосы, голубые радужки.

В неврологическом статусе часто выявляются локальные симптомы, реже судороги. Ю. И. Барашнев, Ю. Е. Вельтищев (1978) находили отчетливую динамику неврологических расстройств с ухудшением походки и развитием гемипареза. Процесс имеет прогрессирующее течение, хотя прогрессирует очень медленно. Его прогрессирующая доказывает определенная зависимость выраженности скелетных изменений от возраста больных.

Заболевание можно заподозрить на основании клинических особенностей, диагноз уточняется при биохимическом обследовании. Применяются качественный тест с цианиднитропруссидом для определения цистина и гомоцистина в моче, а также количественное определение метионина и гомоцистина в плазме на аминокислотном анализаторе.

Умственная отсталость от пограничной до глубокой отмечена приблизительно у 75% больных [Hagberg A. et al., 1968]. Нарушения речи различные: общее недоразвитие, косноязычие, дизартрия.

На ЭЭГ находят вспышки медленных волн на фоне плохо выраженного альфа-ритма [Барашнев Ю. И., Вельтищев Ю. Е., 1982].

Патологическая анатомия, этиология и патогенез. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно; первичный биохимический дефект заключается в нарушении активности фермента

цистатинсинтетазы, ответственного за синтез цистатинина из гомоцистеина и серина. Дефект генетически гетерогенен. Существуют две формы, различающиеся по отношению к витамину В₆: пиридоксинзависимая и пиридоксинрезистентная. Описаны случаи заболевания, вызванные дефицитом других ферментов, кроме цистатинсинтетазы.

Вследствие ферментного дефекта в тканях накапливаются гомоцистеин, гомоцистин и метионин. В патогенезе заболевания несомненны нарушения в структуре и обмене соединительной ткани, точные механизмы которых еще неясны. На аутопсии находят распространенные тромбозы мелких артерий и вен, общую дегенерацию соединительной ткани. Отмечаются также жировая инфильтрация печени, изменения миокарда, глаз; в мозге выявляют очаги инфарктов с размягчением, некроз, дегенерацию миелина и фиброзный глиоз. Поражение может затрагивать различные отделы головного мозга.

Что касается патогенеза умственной отсталости, то большинство исследователей связывают ее развитие с множественными тромбозами сосудов мозга и образованием вследствие этого некротических и дегенеративных изменений [Crome L., Stern L., 1972].

Лечение заключается в диете, бедной метионином, из которого в организме образуется гомоцистин. При пиридоксинзависимой форме дефекта оказывается эффективной терапия большими дозами витамина В₆ (по 100—120 мг/сут) [Барашнев Ю. И., Вельтищев Ю. Е., 1978]. Как и при фенилкетонурии, чем раньше начато лечение, тем лучше эффект.

Медико-генетическое консультирование. Риск для sibсов составляет 25%. Существует метод пренатальной диагностики поражения путем определения активности фермента цистатинсинтетазы в культуре амниотических клеток.

Синдром Лоу

Синоним: окуло-цереброренальный синдром.

С. Lowe и соавт. в 1952 г. описали 3 мальчиков из разных семей с умственной отсталостью, врожденной глаукомой, резкой мышечной гипотонией и нарушением функции почек. К настоящему времени опубликовано около 80 описаний больных. Популяционная частота синдрома неизвестна.

Клиника. С рождения у больных отмечается выраженная мышечная гипотония со снижением сухожильных рефлексов. Нередко врожденным бывает и другой частый симптом — катаракта. В первые месяцы жизни обычно развивается глаукома. Встречаются и другие аномалии органа зрения — как врожденные, так и появляющиеся в постнатальном периоде: пигментная дегенерация сетчатки, синехии между радужкой и хрусталиком, нистагм, микрофтальмия, помутнение роговицы. Постепенно выявляется почечная недостаточность и развивается ренальный рахит. Больные значительно отстают в длине и массе тела.

Признаки р
может нача
в еще более
вило, у боль
В более ст
должительн
умирают в
описаны 20

Синдром
мам, но ок
тверждения
теинурия, г
рия с повы
Отмечаются
рия (при н
цилиндрури

Умствен
она тяжела
дены, двига
онный трем

Патологи
гические из
типа энцеф
атрофия мо
изменения
[Cyvin K. е
вообще не н

Поража
есть только
et al., 1970]

Анализ
лено, по кр
геном, лока
готные нос
рию и очен
руемое тол
мический д
заболевани
нальцев, ко
вследствие

Патоген
Лечение
введении
100 000 ЕД
вует.

Медико-
биохимичес
ленного с п
натальная

Признаки рахита проявляются обычно уже к году, однако он может начаться и позднее, в 4—8 лет, и даже рецидивировать в еще более старшем возрасте. Из других аномалий, как правило, у больных имеется крипторхизм. Описаны случаи глухоты. В более старшем возрасте иногда появляются артриты. Продолжительность жизни больных резко снижена. Большинство умирают в первое десятилетие от почечной недостаточности, но описаны 20-летние больные и более старшие.

Синдром Лоу можно заподозрить по клиническим симптомам, но окончательный диагноз требует лабораторного подтверждения. Основная триада биохимических нарушений: протеинурия, гипераминоацидурия и ацидоз (органическая ацидурия с повышенным выделением фосфатов). рН крови ниже 7,3. Отмечаются также другие проявления тубулопатии: глюкозурия (при нормальном содержании сахара в крови), умеренная цилиндрурия. Биохимические изменения различны.

Умственная отсталость отмечается у всех больных, обычно она тяжелая, с возрастом прогрессирует. Больные часто возбуждены, двигательного расторможены, иногда появляется интенционный тремор. Изредка развивается судорожный синдром.

Патологическая анатомия, этиология и патогенез. Гистологические изменения в мозге непостоянны. Описаны изменения типа энцефалита, гидроцефалия с расширением желудочков, атрофия мозга, гипоплазия мозжечка, очаги демиелинизации, изменения сосудов, утолщение мягкой мозговой оболочки [Cyvin K. et al., 1973]. У некоторых больных изменений в мозге вообще не найдено.

Поражаются почти исключительно мальчики. В литературе есть только единичные случаи заболевания у девочек [Harris L. et al., 1970].

Анализ родословных показывает, что заболевание обусловлено, по крайней мере в большинстве случаев, рецессивным геном, локализованным в X-хромосоме. Женщины — гетерозиготные носительницы гена иногда имеют почечную аминоацидурию и очень незначительное помутнение хрусталика, диагностируемое только с помощью щелевой лампы. Первичный биохимический дефект при этом синдроме неизвестен. В патогенезе заболевания, несомненно, имеет место нарушение функции канальцев, которое может быть как первичным, так и вторичным вследствие какого-либо дефекта метаболизма.

Патогенез умственной отсталости тоже неясен.

Лечение. Ацидоз и рахит несколько уменьшаются при введении щелочей и больших доз витамина D (50 000—100 000 ЕД/сут), но эффективных методов лечения не существует.

Медико-генетическое консультирование. Хотя первичный биохимический дефект неизвестен, для заболевания как сцепленного с полом есть эффективный метод профилактики — антенатальная диагностика пола плода.

При выявлении женщин — носительниц гена проводится офтальмологическое обследование с помощью щелевой лампы, а также биохимическое обследование на аминокацидурию и протеинурию. Отсутствие изменений в хрусталике или моче не исключает гетерозиготного носительства.

Болезни накопления

Эта группа заболеваний включает нарушения обмена, при которых из-за дефекта внутриклеточных ферментов в клетке накапливаются различные метаболиты. В первую очередь сюда относятся такие нарушения, как мукополисахаридозы, липидозы, гликогенозы. Следует заметить, что эти заболевания в развернутой стадии имеют характерные соматические и неврологические клинические проявления, что позволило выделить и описать многие из них в качестве самостоятельных нозологических форм задолго до выяснения лежащих в их основе биохимических нарушений.

Так, были описаны «гаргоилизм» (мукополисахаридозы), болезнь Тея — Сакса, Нимана — Пика, Гоше и др.

Хотя продукты нарушенного метаболизма откладываются при этих поражениях, как правило, в самых различных тканях организма, изменениям нервной системы при многих из них принадлежит весьма важная, а иногда и ведущая роль.

В настоящее время биохимические исследования, в том числе на уровне клетки, позволяют уточнять и углублять наши знания о природе нарушений при этих заболеваниях и служат основой эффективной профилактики путем пренатальной диагностики поражения у плода.

Мукополисахаридозы

Этот класс заболеваний относится к обширной группе нарушений обмена гликозаминогликанов. К настоящему времени известно по крайней мере 11 нарушений обмена мукополисахаридов с различным первичным биохимическим дефектом, т. е. дефицитом разных ферментов.

Вся группа объединена повышенным накоплением в клетках кислых мукополисахаридов и повышенной экскрецией этих веществ с мочой.

Большинство этих заболеваний характеризуется изменениями скелета и внутренних органов, выраженными при разных формах в различной степени, сопровождается грубыми нарушениями нервной системы, приводящими к тяжелому слабоумию. Специфического лечения при мукополисахаридозах нет.

При лечении болезней накопления, как и других ферментопатий, патогенетической терапией следовало бы считать заместительное лечение ферментами. Однако для этого необходимо получить ферменты с достаточно высокой устойчивостью и обес-

печить их
сложны и
Предпр
нием плаз
стоянного
Значит

мукополис
мукополис
мента в а

Мукопо
ствах [Бар
Гусев Е. И

Мы пр
торых ум
мом.

Мукополис

Синони

Тип на
ывается
ферментов
приблизит
частота 1

Клиник
вые годы
лична. Не
своеобраз
нии или ф

В разв
ма своеоб
ческой фо
рост боль
запавшая
губы и яз

черты ли
украшают
храмов. О
лизм». Гр

кифоз в н
ника. Огр
вых и мех
трактуры.

их края д
роговице
сируя, мог
чают заме

печить их внутриклеточную транспортировку. Обе задачи очень сложны и пока остаются нерешенными.

Предпринимались попытки лечения многократным переливанием плазмы, цельной крови и взвеси лейкоцитов, но без постоянного эффекта.

Значительно большие успехи достигнуты в профилактике мукополисахаридозов, основанной на определении содержания мукополисахаридов в амниотической жидкости и дефицита фермента в амниотических клетках.

Мукополисахаридозы подробно описаны во многих руководствах [Барашнев Ю. И., Вельтищев Ю. Е., 1978; Калинина Л. В., Гусев Е. И., 1981; Волков М. В. и др., 1982].

Мы проводим краткое описание только трех форм, для которых умственная отсталость является постоянным симптомом.

Мукополисахаридоз I

Синонимы: синдром Гурлер, гаргоилизм. Впервые описан G. Hurler в 1919 г. у двух sibсов. Термин «гаргоилизм» введен N. Ellis и соавт. (1936).

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Заболевание вызывается снижением активности α -L-идуронидазы — одного из ферментов группы лизосомных β -галактозидаз. Встречается приблизительно в 2 раза реже, чем фенилкетонурия, т. е. его частота 1 : 20 000—1 : 25 000.

Клиника. Заболевание клинически проявляется уже в первые годы жизни, но степень его прогрессирования весьма различна. Некоторые характерные внешние признаки, особенно своеобразные черты лица, имеются у ребенка уже при рождении или формируются в первые месяцы жизни.

В развернутой стадии болезни внешний вид больного весьма своеобразен. Голова относительно увеличена, долихоцефалической формы, выражены лобные бугры; шея почти отсутствует; рост больных резко уменьшен. Очень характерно строение лица: западающая переносица, густые брови, вывернутые ноздри, толстые губы и язык, низко посаженные уши (рис. 56). Эти гротескные черты лица напоминают так называемых гаргол, которые украшают концы водосточных желобов на крышах готических храмов. Отсюда происходит старое название болезни «гаргоилизм». Грудная клетка укорочена. Довольно часто отмечается кифоз в нижнегрудном или верхнепоясничном отделе позвоночника. Ограничена подвижность в суставах, особенно в плечевых и межфаланговых, позднее развиваются выраженные контрактуры. Живот большой, резко увеличены печень и селезенка, их края довольно плотные, часто имеется пупочная грыжа. На роговице рано появляются очаги помутнения, которые, прогрессируя, могут привести к полной слепоте. У части больных отмечают заметное понижение слуха, достигающее нередко до полной

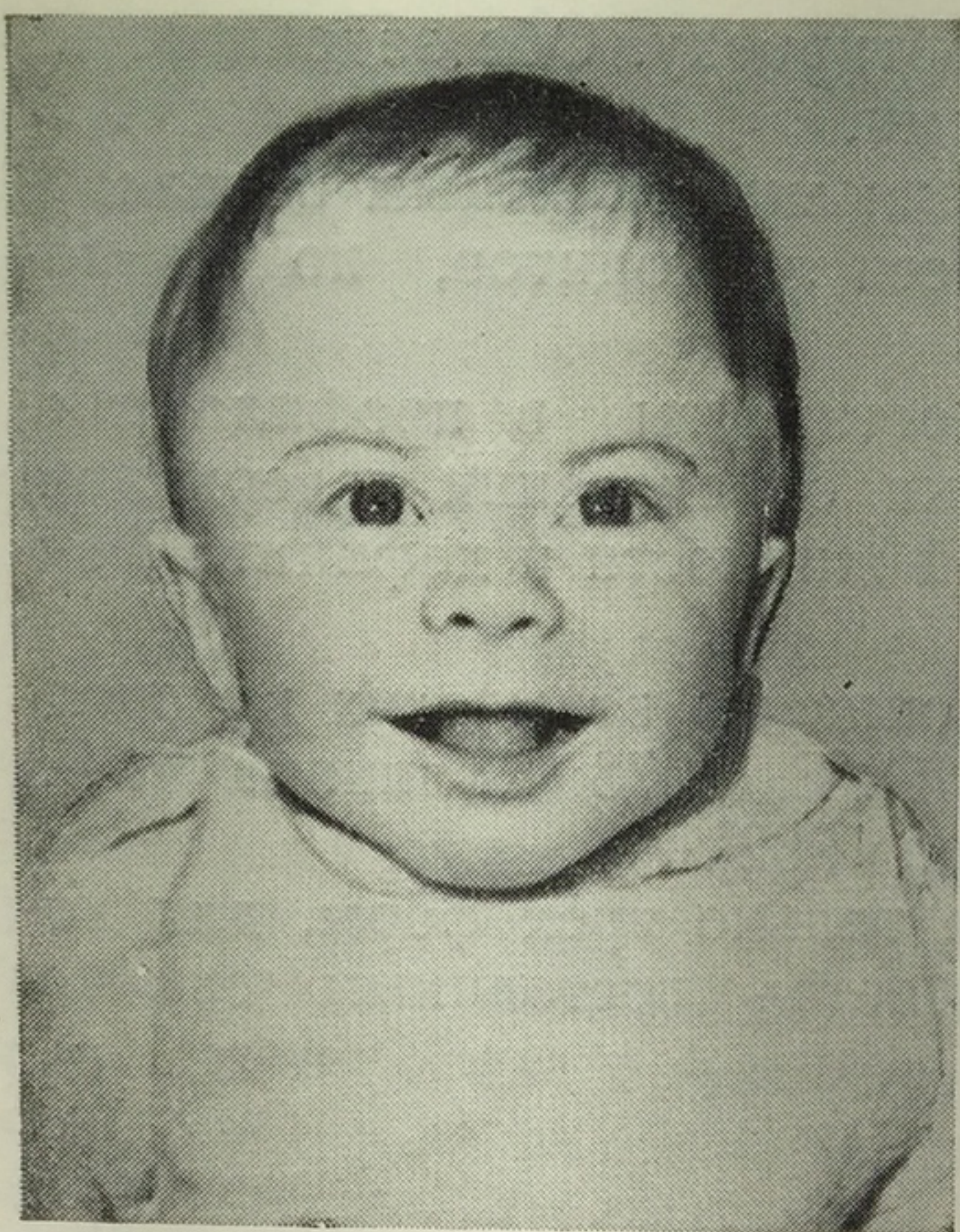


Рис. 56. Синдром Гурлер. Ребенок 1 1/2 лет.

глухоты. Сердце увеличено, развивается недостаточность митрального, реже аортального клапана. Цианоз кожных покровов, приступы затрудненного дыхания свидетельствуют о легочно-сердечной недостаточности. Больные очень чувствительны к инфекции, часто болеют пневмонией, воспалением мочевыводящих путей.

В неврологическом статусе отмечается снижение тонуса мышц, повышение сухожильных рефлексов, нарушение координации. На глазном дне обнаруживают застойные диски и атрофию зрительных нервов.

Одно из самых постоянных неврологических нарушений — гипертензионно-гидроцефальный синдром. Возможно, генез его свя-

зан с изменением костной структуры черепа, повышенной гидрофильностью мозговой ткани, набуханием эпендимы в ликворных путях [Калинина Л. В., Гусев Е. И., 1981].

При рентгенологическом исследовании находят, помимо кифоза, генерализованный остеопороз костей, на поздних стадиях — периостальные наложения и изменения метафизов, на рентгенограммах черепа — уплотнение костей, расхождение швов, деформацию турецкого седла. ЭЭГ показывает диффузные изменения.

Умственная отсталость выявляется рано. С возрастом она неуклонно прогрессирует.

Однако по психопатологическим особенностям прогрессивность процесса, поражающего мозг, может быть диагностирована лишь на сравнительно более поздних стадиях болезни. В первые годы жизни отмечается, как правило, лишь общее отставание в психическом развитии той или иной степени с положительной возрастной динамикой. Очевидно, эволюция психики «перекрывает» деструктивные явления в мозге, и последние сказываются лишь в замедлении психического развития ребенка. В связи с этим в тех случаях, когда нозологическая природа заболевания группы мукополисахаридозов неясна (обычно, при негрубых соматических изменениях), у ребенка 3—4 лет на основании клинко-психопатологических критериев, как правило, ставят диагноз олигофрении. При неуклонном дальнейшем развитии процесса происходят потеря приобретенных навыков, речи, распад психических функций: развивается картина типичной деменции одновременно с нарастанием тяжелых соматических нарушений.

Лет
наступа
при оче
и пси
(рис. 5
Диа
предпо
твержд
метода
В м
живаю
(иногда
кислых
Увелич
хондро
дроти
Для
ления
дов ис
бы с
и цети
мидом
Пат
кислых
ровских
селезен
ным из
Накопл
наруше
щества
дов, мо
сердца
ниями
склере
поидоп
Про
больной
12 года
До юно
Мукопо
Синон
Нип
2 брат
G. Ниг
Только
имеющи
чики (9

Летальный исход обычно наступает в возрасте 10—12 лет при очень тяжелой физической и психической деградации (рис. 57).

Диагноз клинически можно предположить рано, он подтверждается биохимическими методами.

В моче у больных обнаруживают резко повышенное (иногда в 10 раз) содержание кислых мукополисахаридов. Увеличено также выделение хондроитин-6-сульфата и хондроитин-4-сульфата.

Для качественного определения в моче мукополисахаридов используются простые пробы с толуидиновым синим и цетилтриметиламмонийбромидом (ЦТАБ).

Патологическая анатомия. Отмечают обильные отложения кислых мукополисахаридов в соединительной ткани: в купферовских клетках печени, в эндотелии и ретикулярных клетках селезенки, что приводит к увеличению этих органов. Аналогичным изменениям подвергаются гистиоциты почти всех тканей. Накопление мукополисахаридов в клетках хрящей приводит к нарушению роста костей и деформациям. Накапливающиеся вещества стимулируют развитие фиброза эндокарда, стенки сосудов, мозговых оболочек. Поражение клапанного аппарата сердца сопровождается нарушением его деятельности с явлениями декомпенсации. Мукополисахариды накапливаются в склере и роговице. В мозге отмечается также отложение липоидоподобных веществ — ганглиозидов.

Прогноз в отношении выздоровления безнадежный. Если больной не умирает в раннем возрасте от пневмонии, то к 7—12 годам он становится физически и психически беспомощным. До юношеского возраста больные доживают редко.

Мукополисахаридоз II

Синоним: синдром Гунтера.

Hunter впервые в 1917 г. описал мукополисахаридоз у 2 братьев. В дальнейшем, когда такой же синдром описала G. Hurler, его стали называть болезнью Гунтера — Гурлер. Только в 1953 г. J. Herndon обратил внимание, что среди всех имеющихся в литературе описаний больных преобладают мальчики (93:52). Когда был проведен сравнительный анализ

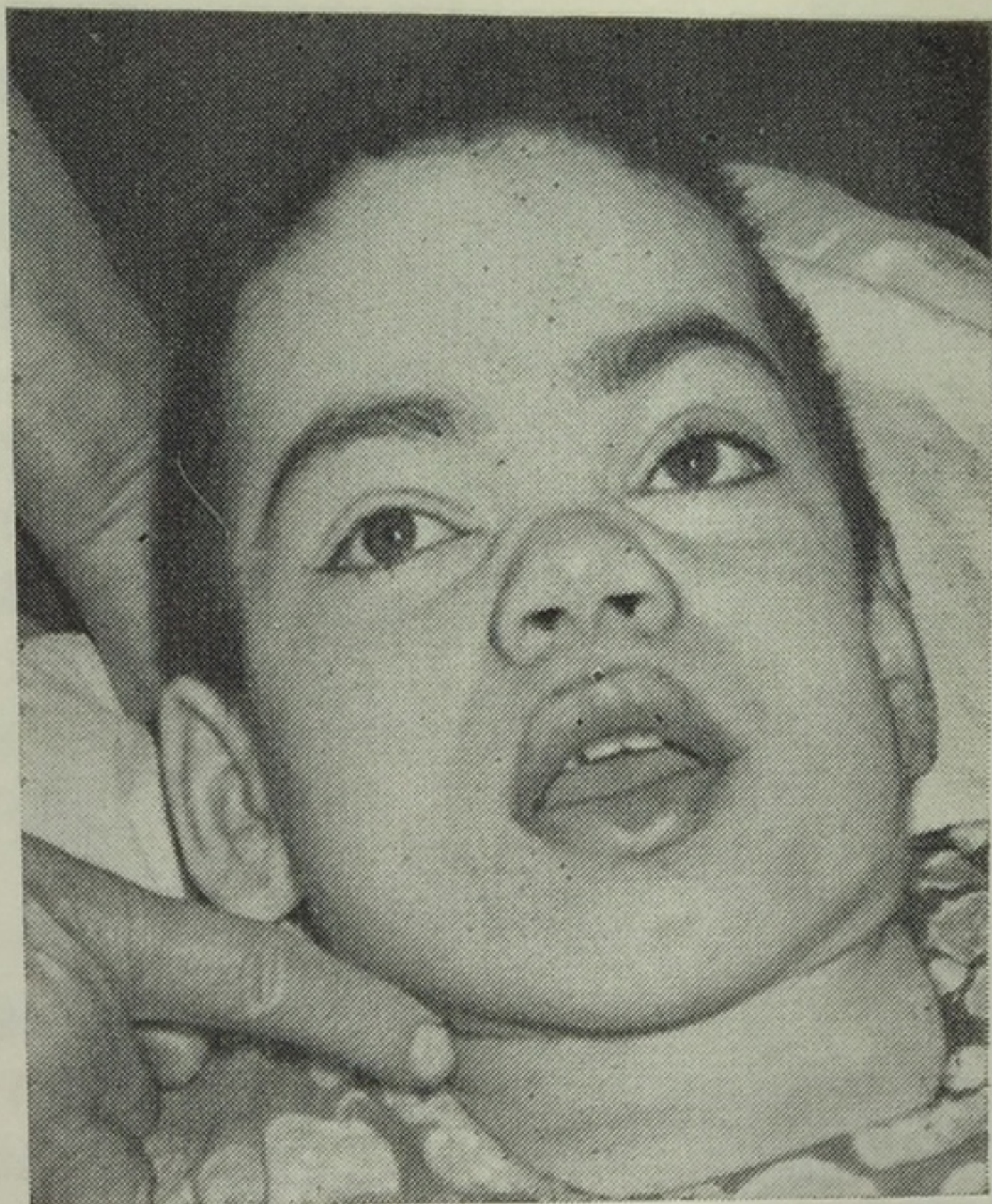


Рис. 57. Мукополисахаридоз I. Ребенок 12 лет.

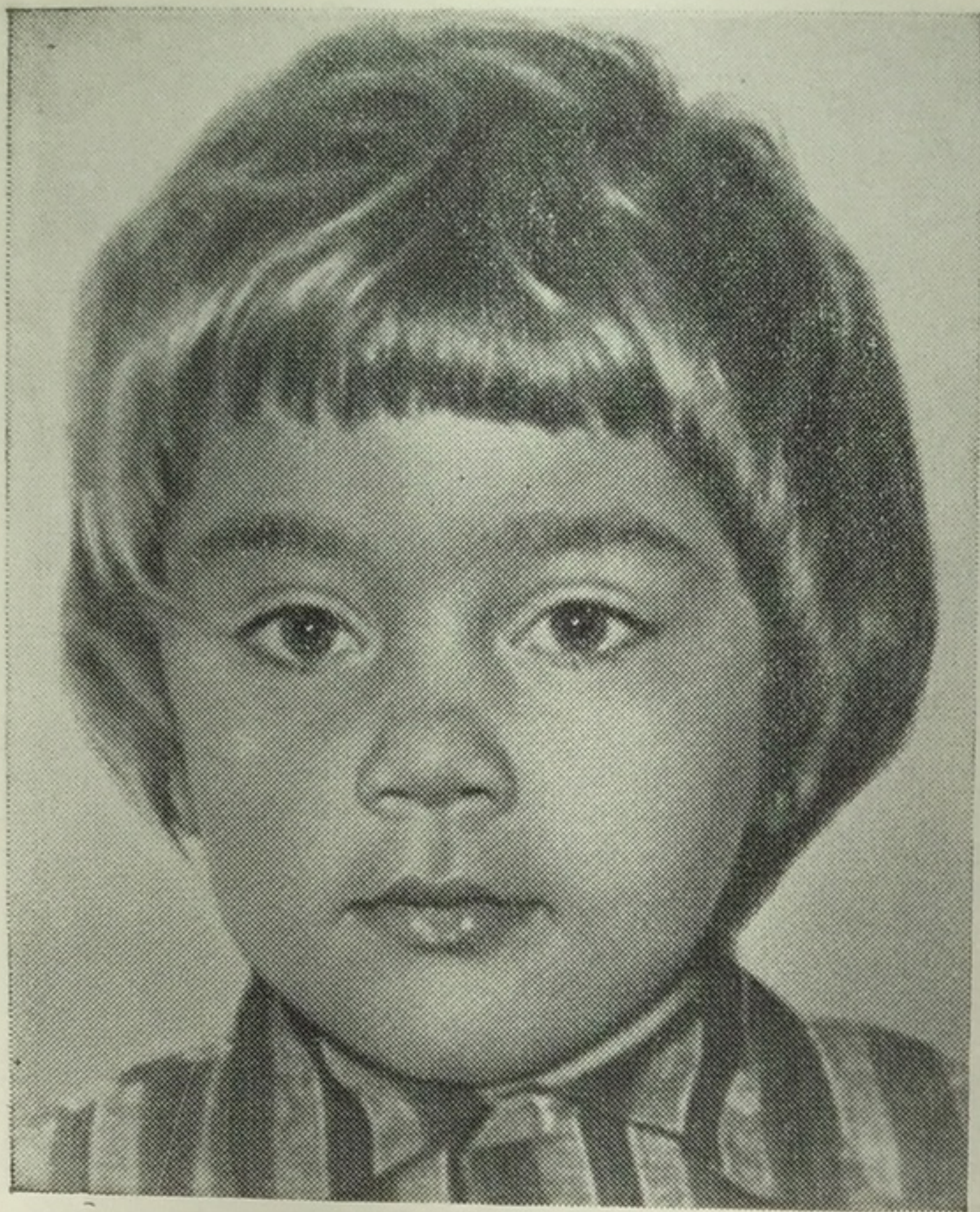


Рис. 58. Мукополисахаридоз II. Слабо выраженные изменения лица.

клинической картины у пациентов из семей, где пораженными были только лица мужского пола, с остальными случаями, выявились некоторые клинические различия.

Синдром Гунтера (Хантера) вызывается дефектом лизосомного фермента группы β -галактозидаз—сульфоидуронатсульфатазы и наследуется как сцепленный с полом рецессивный признак, т. е. поражение наблюдается только у мальчиков. Он встречается реже, чем мукополисахаридоз типа I (синдром Гурлер), составляя приблизительно 14—15% всех форм гаргоилизма. Среди мальчиков с мукополисахаридозом типов I и II данная форма составляет около $\frac{1}{3}$.

Патологоанатомически синдром Гунтера практически не отличается от синдрома Гурлер.

Клиника. Первые признаки болезни проявляются несколько позже, чем при аутосомно-рецессивной форме, а именно в 2—4 года. Менее злокачественные и основные черты гаргоилизма, они менее выражены, чем при синдроме Гурлер. У больных почти не отмечается помутнения роговицы, но при этой форме значительно чаще наблюдается глухота. Менее грубо выражена умственная отсталость, хотя заболевание также прогрессирует и больные к юношескому возрасту становятся беспомощными, прикованными к постели. Смерть обычно наступает от присоединившейся инфекции или сердечной недостаточности.

Однако при данной форме встречаются и более легкие случаи с небольшим интеллектуальным дефектом и продолжительностью жизни 50—60 лет (рис. 58).

С мочой у больных выделяется большое количество кислых мукополисахаридов. По качественному составу они такие же, как и при синдроме Гурлер (дерматан- и гепарансульфаты).

Мукополисахаридоз III

Синоним: синдром Санфилиппо.

Впервые описан сравнительно недавно, в 1961 г. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Известны два первичных биохимических дефекта: снижение активности лизосомной гепаринсульфаминидазы при типе A и N-ацетил- α -D-глюкозаминидазы при типе B.

Синдром
вероятно, я
настоящее
При это
ное накопл
ной ткани,
Соответс
личается о

Болезнь
бенка; сом
росте, легк
ние печени
ча, и боль
отсталости.

Психиче
стает и чер
степенный
функций. Н
наступает

Глава 6. УМ КЛИНИЧЕСКО

Среди чре
ственной от
мой идиоп
Под этим
которые ос
которых ин
следствием
ской литер
«резидуаль
зывают ее
цированной
дифференц
ная олигоф

Понятие
венно поня
этиологиче
фические с
органическ
клинически
дования в
установлен
генный деф
Вместе
установлен
ной наслед

Синдром более редок, чем мукополисахаридозы I и II, но, вероятно, является третьим по частоте среди всех известных в настоящее время мукополисахаридозов.

При этой биохимической форме отмечается менее выраженное накопление продуктов нарушенного обмена в соединительной ткани, но более значительное их отложение в тканях мозга.

Соответственно этому клиническая картина заболевания отличается от таковой при синдромах Гурлер и Гунтера.

Болезнь манифестирует обычно на втором году жизни ребенка; соматические изменения незначительны: отставание в росте, легкие скелетные изменения, иногда небольшое увеличение печени и селезенки. Они часто не привлекают внимания врача, и больному ставят диагноз неспецифической умственной отсталости.

Психическое развитие ребенка при этой форме заметно отстает и через год — два вообще прекращается; происходит постепенный распад приобретенных моторных и психических функций. Нередко развивается судорожный синдром. Смерть наступает в детском возрасте от присоединившихся инфекций.

Глава 6. УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНОЙ

Среди чрезвычайно разнородной патологии, связанной с умственной отсталостью, выделяют большую группу так называемой идиопатической, или недифференцированной, олигофрении. Под этим термином объединяют случаи умственной отсталости, которые остаются после исключения всех тех поражений, при которых интеллектуальный дефект бывает составной частью или следствием других заболеваний и аномалий развития. В английской литературе эта группа носит название «аклинической» или «резидуальной» умственной отсталости. Американские авторы называют ее недифференцированной или клинически недифференцированной умственной отсталостью. Большую часть этой недифференцированной умственной отсталости составляет семейная олигофрения.

Понятие «недифференцированная олигофрения» не тождественно понятию «олигофрения неясной этиологии». Как известно, этиологически неясными остаются и многие клинически специфические синдромы, и случаи умственной отсталости с грубым органическим поражением мозга. С другой стороны, иногда при клинически неспецифической олигофрении (по характеру наследования в семье, в процессе обследования изолята) может быть установлен мономерный ход передачи заболевания, т. е. моногенный дефект, и таким образом уточнена его этиология.

Вместе с тем семейный характер умственной отсталости без установления хода наследования еще не говорит о ее несомненной наследственной обусловленности, а скорее свидетельствует

лишь об этиологической роли неясных семейных факторов, которые еще подлежат дифференцировке.

Проблема этиологии недифференцированной умственной отсталости далека от разрешения. Можно сказать, что это вообще один из самых сложных вопросов в изучении причин указанной патологии.

Трудности обусловлены уже тем, что очень нелегко определить сам предмет исследования — умственную отсталость. В настоящее время интеллектуальный дефект, вызванный несомненным органическим нарушением развития мозга, и недоразвитие познавательных способностей, определяемое лишь в начале школьного обучения и служащее единственным проявлением недостаточности функции мозга, нередко объединяют в одну группу под названием «умственная отсталость» или «олигофрения». При этом представление об «органическом» мозговом дефекте в первом случае переносится и на лиц без выявляемого органического дефекта, т. е. на случаи с легким интеллектуальным недоразвитием. Однако это положение нельзя считать доказанным. Легкие варианты интеллектуального недоразвития у детей выявляются по уровню познавательных способностей, необходимых для начала школьного обучения, т. е. по критериям, по сути своей социальным. Полагать, что причиной выявленной таким образом недостаточности тех или иных мозговых функций служит органическая неполноценность мозга, нет оснований. Не исключено, что умственная отсталость в этих случаях обусловлена не органическим «дефектом», а другими причинами, в частности невысоким генетическим потенциалом интеллектуального развития или микросоциальными условиями, препятствующими достижению ребенком оптимального психического развития при его генетическом потенциале. N. Morton и соавт. (1977) называют сумму всех взаимодействий, влияющих на формирование интеллекта, «неделимыми микрофенными влияниями».

Тесное взаимодействие наследственных (конституционально-семейных) и внешнесредовых факторов в генезе легкой умственной отсталости, в развитии интеллекта в норме несомненно. Оно не ограничивается ранним онтогенезом, а сказывается на формировании интеллектуальных функций в течение длительного периода развития головного мозга.

Об определенном значении наследственности в формировании интеллекта позволяют говорить данные, полученные при исследовании лиц с различной степенью родства, а также пар приемные родители — дети и биологические родители — дети; показатели связи между биологическими родственниками выше, чем те же показатели у лиц, имеющих только общие средовые предпосылки интеллекта. Однако с помощью таких сопоставлений можно получить лишь весьма ориентировочные данные о значении наследственности в становлении интеллекта.

Важный вклад в изучение формирования познавательных процессов внесли исследования в области генетики поведения,

но и они п
в процессе
мозга детер
что генетич
возможных
тельное фун
зультате де
ствительной
ная активн
в мозг инфо
эксперимент
довой стиму
обратимым
деле мозга,
в этом пери
нием дендр
особая роль
лов О. А., К

Данные
так как пом
занные с из
четливого «
существенны
органическа
неполноценн
быть следст
кие «микроф
ской стимул
причиной не
лости мозга.

Эти же и
блюдений да
ненная фор
отсталость —
группу нару
ными патоло
ми так назы
олигофреник
торы, опред
внешнесредо
вательных ф
факторы дей
га. В таких
онтогенезе
предотвраща
соответствую
таты [Heber

Таким об
ференцирова

но и они пока не позволяют ответить на вопрос, что именно в процессе развития функционально-морфологической зрелости мозга детерминировано генетически. Есть основания полагать, что генетическая информация обеспечивает лишь грубую схему возможных нейрональных объединений в коре мозга, окончательное функциональное объединение нейронов происходит в результате действия афферентных раздражителей в течение чувствительного периода. Есть также данные о том, что импульсная активность нейронов может быть изменена поступающей в мозг информацией [Крушинский Л. В., 1977]. Множественные эксперименты показывают, что недостаток специфической среды стимуляции в раннем периоде развития приводит к необратимым морфологическим изменениям в том или ином отделе мозга, и наоборот, стимулирующие средовые воздействия в этом периоде сопровождаются увеличением числа и усложнением дендритных связей микронейронов, которым отводится особая роль в осуществлении творческой функции мозга [Крылов О. А., Кочегарова Е. П., 1974].

Данные генетики поведения очень важны для клиницистов, так как помогают глубже понять многие сложные вопросы, связанные с изучением неглубокой умственной отсталости без отчетливого «органического» дефекта. Подчеркнем два момента, существенных для клиники: во-первых, так называемая легкая органическая симптоматика может объясняться наследственной неполноценностью определенных мозговых структур, а не только быть следствием экзогенных вредных факторов; во-вторых, такие «микрофенные» средовые влияния, как дефицит специфической стимуляции (микросоциальная депривация), могут служить причиной необратимого нарушения морфофункциональной зрелости мозга.

Эти же исследования совместно с данными клинических наблюдений дают основания полагать, что наиболее распространенная форма умственной отсталости — семейная умственная отсталость — представляет собой этиологически неоднородную группу нарушений. Наряду с несомненными весьма разнообразными патологическими генетическими факторами, формирующими так называемую ядерную семейную недифференцированную олигофрению, существуют и семейно-конституциональные факторы, определяющие лишь вариабельность ответа мозга на внешнесредовые стимулы, т. е. вариабельность развития познавательных функций, тесно связанную с принятой нормой. Эти факторы действуют и при нормальном развитии головного мозга. В таких случаях изменение средовой стимуляции в раннем онтогенезе может влиять на психическое развитие ребенка, предотвращая формирование умственной отсталости. Попытки соответствующей профилактики дали обнадеживающие результаты [Heber R., Garber H., 1971, и др.].

Таким образом, в целом наследственную клинически недифференцированную олигофрению можно представить в виде

3 групп, имеющих различную этиологическую обусловленность.

1. Умственная отсталость как крайний вариант низкого «физиологического» интеллектуального уровня у биологически полноценных личностей.

2. Семейная «олигоэнцефалия», в генезе которой играют роль главным образом «патологические» генетические факторы (вероятно, полигенные комплексы).

3. Олигофрения, вызываемая дискретными наследственными факторами, клиническая неспецифичность которой лишь дело времени: именно в этой группе выявляются специфические наследственные формы.

Следует подчеркнуть, что деление на группы и особенно разграничение 2-й и 3-й групп в значительной степени условны. Такое разделение отражает скорее общую тенденцию, основанную на клинических и генетических исследованиях последних десятилетий.

Что касается дискретных наследственных факторов, вызывающих клинически неспецифическую олигофрению, то можно считать доказанным и следующие положения.

1. Существуют менделирующие гены, наследуемые аутосомно-рецессивно, которые обуславливают олигофрению, главным образом более глубокую. Число их очень важно. N. Morton и соавт. (1977) полагают, что их более 350, по данным J. Wald (1971), их 686. Диагностируются эти случаи в клинике только при наличии 2 пораженных детей у интеллектуально полноценных родителей или у больного, происходящего от кровнородственного брака.

2. Значителен вклад в недифференцированную олигофрению рецессивных генов, локализованных в X-хромосоме. Эта моногибридно наследующаяся умственная отсталость также генетически гетерогенна. По расчетам N. Morton и соавт. (1977), в X-хромосоме имеется не менее 18 генов, мутации которых могут приводить к интеллектуальному недоразвитию.

3. Есть данные о том, что существуют формы и с аутосомно-доминантным наследованием [Маринчева Г. С., 1971; Dekaban A., 1970], но они диагностируются редко. Не исключено, что многие из них вызываются вновь возникшими доминантными мутациями. При отсутствии клинической специфичности практически исключается возможность установить их наследственную обусловленность.

В целом накопилось достаточно клинических наблюдений о том, что клинически недифференцированная олигофрения в спорадических случаях имеет не меньший, а существенно больший риск быть мономерно наследуемым дефектом, чем другие этиологически неясные формы интеллектуального недоразвития — неклассифицированные комплексы врожденных аномалий или (тем более) олигофрения с явными резидуально-неврологическими нарушениями.

Таким образом, при определении риска для sibсов в случае

неспецифическая умственная отсталость
лектуальный уровень
большинство
Особое

когда
причина
интеллектуальной отсталости
неясно

В некоторых случаях с поражением интеллекта
наблюдается небольшая умственная отсталость

Неспецифическая умственная отсталость

Данное заболевание характеризуется умственной отсталостью, обусловленной наследственными факторами (J. Martin, 1971).

С клинической точки зрения неспецифическая умственная отсталость характеризуется умственной отсталостью, обусловленной наследственными факторами (X-рецессивная).

Эта форма умственной отсталости характеризуется умственной отсталостью, обусловленной наследственными факторами (X-рецессивная).

Эта форма умственной отсталости характеризуется умственной отсталостью, обусловленной наследственными факторами (X-рецессивная).

До настоящего времени не было установлено, что генетическая природа умственной отсталости (X-рецессивная).

когда генетическая природа умственной отсталости (X-рецессивная).

неспецифической умственной отсталости у пробанда (при интеллектуально нормальных родителях) врач должен проявлять большую осторожность.

Особенно значителен мономерный генетический риск тогда, когда поражено лицо мужского пола, хотя точных данных эмпирического риска с учетом особенностей клинической картины, интеллекта родителей и пола пробанда пока для этиологически неясной олигофрении, к сожалению, нет.

В настоящее время широко изучается рецессивная сцепленная с полом умственная отсталость. История выделения этого поражения на основе генеалогических данных с дальнейшим изучением его генетической гетерогенности и поисками хотя бы небольшой клинической специфичности разных вариантов свидетельствует о еще далеко не исчерпанных возможностях разделения обширной группы недифференцированной умственной отсталости на нозологически самостоятельные формы.

Неспецифическая рецессивная X-сцепленная умственная отсталость

Данное заболевание с такими проявлениями дефекта, по которым клинически определенная форма заболевания не диагностируется, но с прослеженным в родословной рецессивным сцепленным с полом типом наследованием впервые была описана J. Martin, J. Bell в 1943 г. и J. Renpenning в 1962 г.

С этого времени число публикаций, описывающих неспецифическую олигофрению, наследуемую как менделирующий X-рецессивный дефект, непрерывно увеличивается.

Эта форма интеллектуального дефекта описывалась впервые только при выявлении в родословной большого числа пораженных мужчин. Однако уже в 1972 г. А. Стивенсон, Б. Девисон рекомендуют при медико-генетическом консультировании семьи, где имеется хотя бы 2 пораженных лица мужского пола с соответствующим ходом наследственной передачи (пробанд и дядя по линии матери, сыновья двух сестер, два сына у женщины от разных браков), исходить из гипотезы о мономерно наследуемом дефекте с локализацией гена в X-хромосоме. Это основано на косвенных данных о значительной распространенности данного дефекта.

До недавнего времени все случаи X-сцепленной неспецифической умственной отсталости диагностировались только генеалогически (при наличии нескольких пораженных); данные о частоте поражений этой группы основывались на косвенных расчетах и экстраполяциях. Некоторые авторы полагают, что до 50% всех случаев умственной отсталости может быть отнесено за счет X-рецессивных генов; при этом у мужчин олигофрения чаще глубокая, у женщин при гетерозиготном носительстве мутантных генов в X-хромосоме — легкая [Lehrke R., 1974].

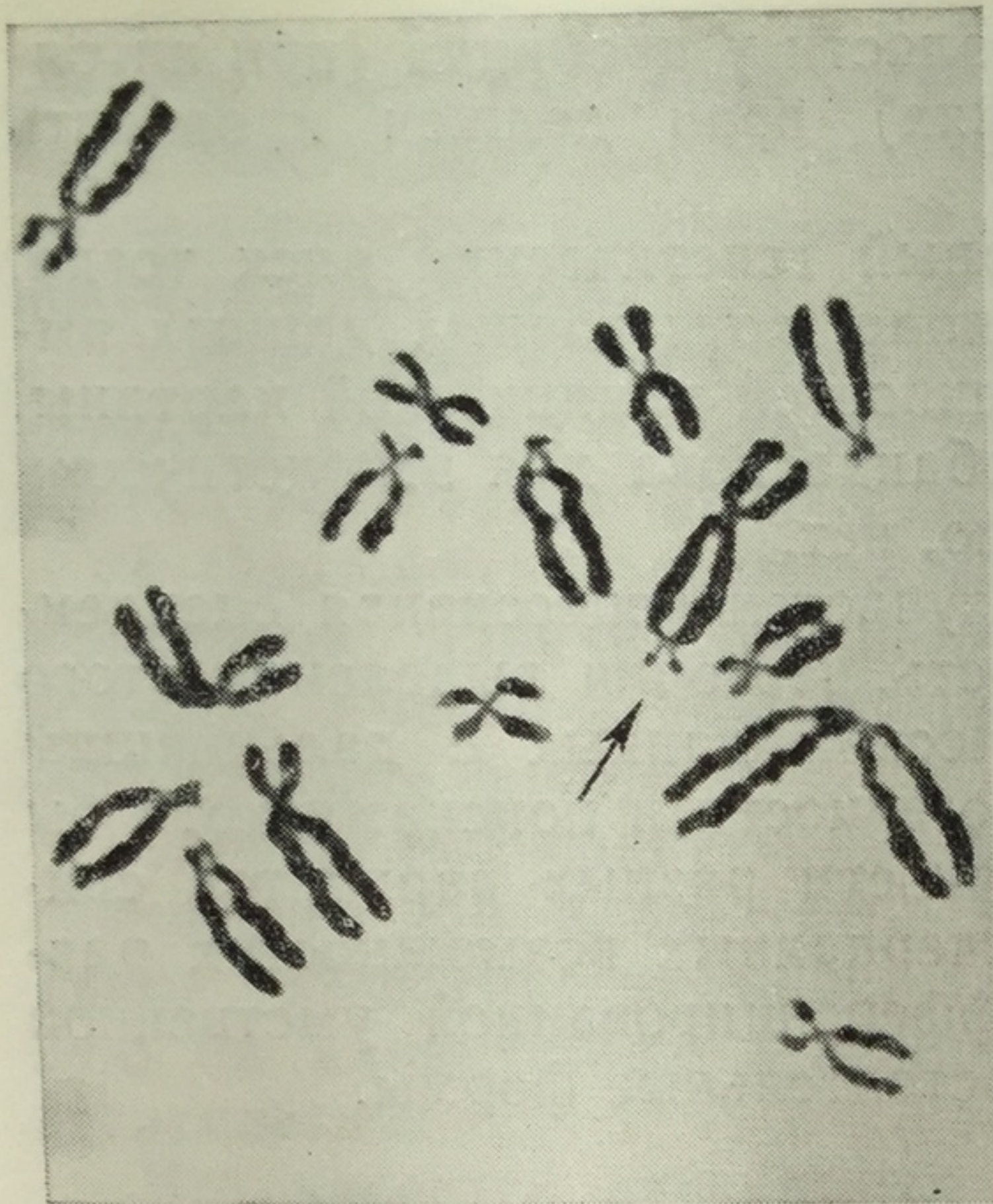


Рис. 59. Ломкая X-хромосома (указана стрелкой).

группе моногенных дефектов с таким типом наследования. Хотя все эти поражения сопровождаются умственной отсталостью без четко выраженной специфики фенотипа, ее отсутствие не исключает дифференцировки отдельных форм внутри всей этой группы при более тщательном анализе и дальнейшем накоплении результатов разностороннего обследования больных.

Первый существенный шаг в этом направлении сделал в 1969 г. Н. Lubs. Проведя цитогенетическое обследование семьи с X-сцепленным наследованием умственной отсталости, он обнаружил при определенных условиях культивирования клеток у 4 пораженных мужчин изменения X-хромосомы — перетяжки в районе 27—28 длинного плеча (рис. 59). Такие же изменения, но в меньшем проценте клеток были обнаружены и у 2 женщин — носительниц гена.

Этот факт вскоре был подтвержден рядом исследований. Выявленная цитогенетическая аномалия относится к феномену так называемой фрагильности (хрупкости, ломкости). С этих пор изучение X-рецессивной олигофрении, и клиническое, и цитогенетическое, — один из важнейших разделов генетики умственной отсталости.

Обнаружение своеобразного цитогенетического феномена у части больных с неспецифической X-рецессивной олигофренией позволяет надеяться на выделение этой формы из раздела «неспецифических», тем самым давая основания для более тщательного поиска своеобразия симптоматики и на клиническом уровне. Эта форма олигофрении по сути является уже новой нозологической генетической единицей.

Большинство исследователей считают, что X-рецессивная умственная отсталость без клинически распознаваемого фенотипа составляет не менее 8—10% всего контингента умственно отсталых лиц. Следовательно, это не менее частый дефект, чем болезнь Дауна.

Поражение, несомненно, генетически гетерогенно. Среди умственно отсталых лиц мужского пола с выраженным недоразвитием вся группа этих генных дефектов, вероятно, составляет до 25% [Turner G., Opitz J., 1980, и др.].

В настоящее время речь идет уже не об определенной форме X-рецессивной умственной отсталости с неспецифической клинической картиной, а о

В с
при бо
ным
Х-реце
сомой
Белл»

В с
Н. Рер
Ренпен
характ
ростом
Х-хром

Рецесс
с ломк

Сино
Пер
Х-хром
Пор
и в СС
ным мн
мальчи
1970; Г

Неко
неспеци
пораже
[Turner
Во в
из всех
альным
Попу
данным
pins U.,

Кли
встреча
щих опр
и весьма
Наиб
ренные
с клюво
ступающ
шой под
Голо
нескольк
лые раду
с повыш
тические

В семье, описанной в свое время J. Martin, J. Bell (1943), при более поздней редиагностике оказалось нарушение с данным цитогенетическим феноменом — ломкой X-хромосомой; X-рецессивная форма умственной отсталости с ломкой хромосомой в литературе иногда носит название «синдром Мартина — Белл».

В отличие от этого поражения для заболевания, описанного Н. Renpenning и соавт. (1962), предложено название «синдром Ренпеннинга» [Tariverdian G., Week B., 1982]. Этот синдром характеризуется тенденцией к микроцефалии, уменьшенным ростом и отсутствием цитогенетического феномена ломкости X-хромосомы.

Рецессивная сцепленная с полом умственная отсталость с ломкой X-хромосомой

Синоним: синдром Мартина — Белл.

Первое детальное описание больных с выявленной ломкой X-хромосомой дано J. Cantu и соавт. в 1976 г.

Поражение нередкое, описано в разных странах, в том числе и в СССР [Денисова Л. В., Бедельбаева К. Е., 1983]. По данным многих исследователей, эту форму имеют около 6—10% мальчиков с выраженной умственной отсталостью [Turner G., 1970; Froster-Iskenins U., 1983].

Некоторые исследователи полагают, что среди всех случаев неспецифической X-рецессивной умственной отсталости на долю поражения с ломкой X-хромосомой приходится около 30—50% [Turner G. et al., 1981].

Во всяком случае несомненно, что эта форма — самая частая из всех мономерно наследующихся заболеваний с интеллектуальным дефектом.

Популяционная частота заболевания, по предварительным данным, составляет 1:2000 лиц мужского пола [Froster-Iskenins U., 1983, и др.].

Клиническая картина. У больных отмечается ряд аномалий, встречающихся с повышенной частотой и, следовательно, имеющих определенное диагностическое значение, хотя эти аномалии и весьма неспецифичны.

Наиболее характерны следующие признаки: большие оттопыренные уши, прогнатизм, высокое аркообразное небо, нос часто с клювовидным кончиком и широким основанием, высокий, выступающий лоб, долихоцефальный череп, удлиненное лицо, большой подбородок, средняя часть лица уплощена (рис. 60, 61).

Голова, как правило, большая, кисти и стопы увеличены, несколько расширены дистальные фаланги. Встречаются светлые радужки. Кожа гиперэластичная, легко растяжима, суставы с повышенной разгибаемостью. Однако у многих больных соматические особенности выражены нерезко (рис. 62, 63).

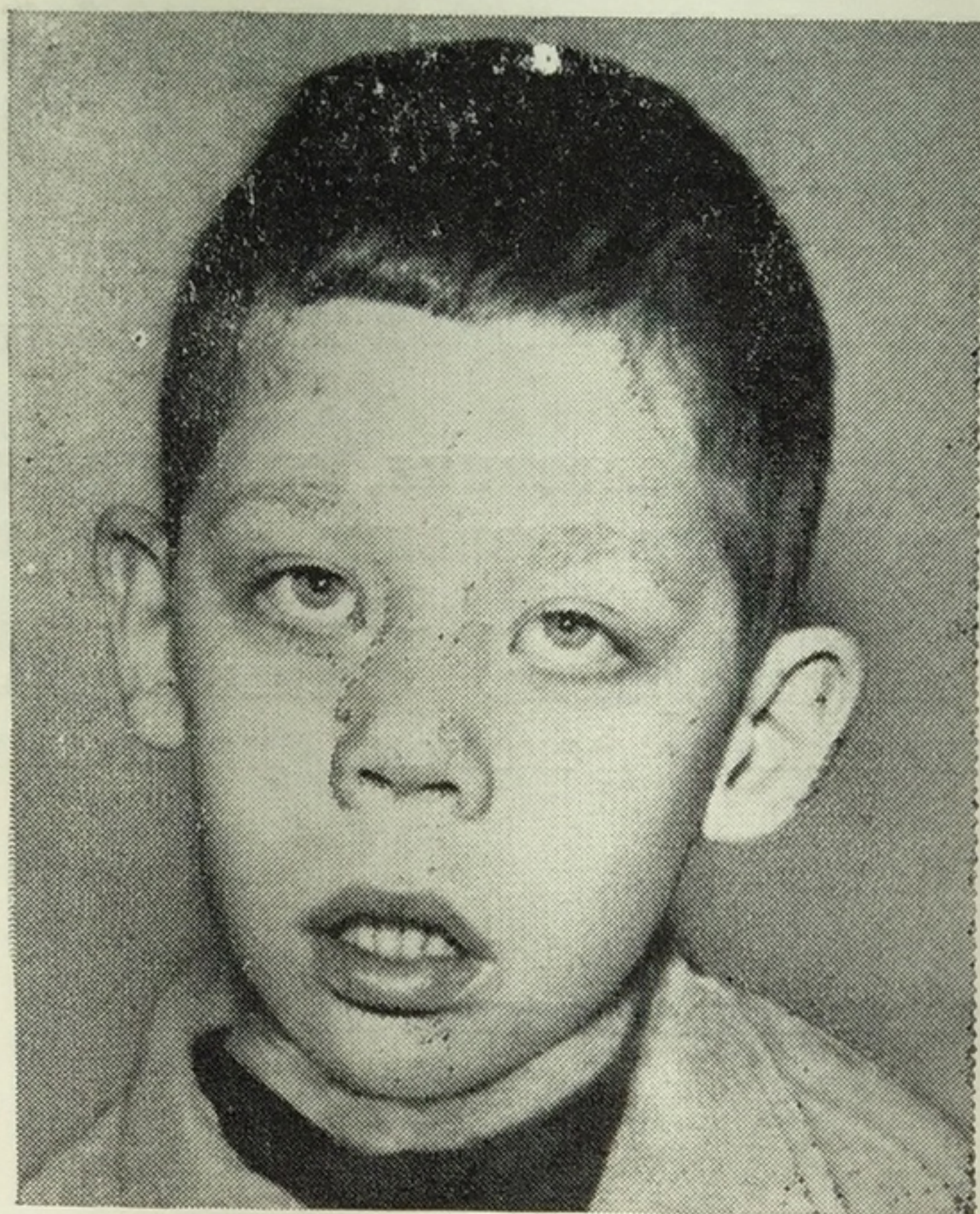


Рис. 60. Рecessивная X-сцепленная умственная отсталость с ломкой X-хромосомой. Резко выраженные характерные особенности лица.

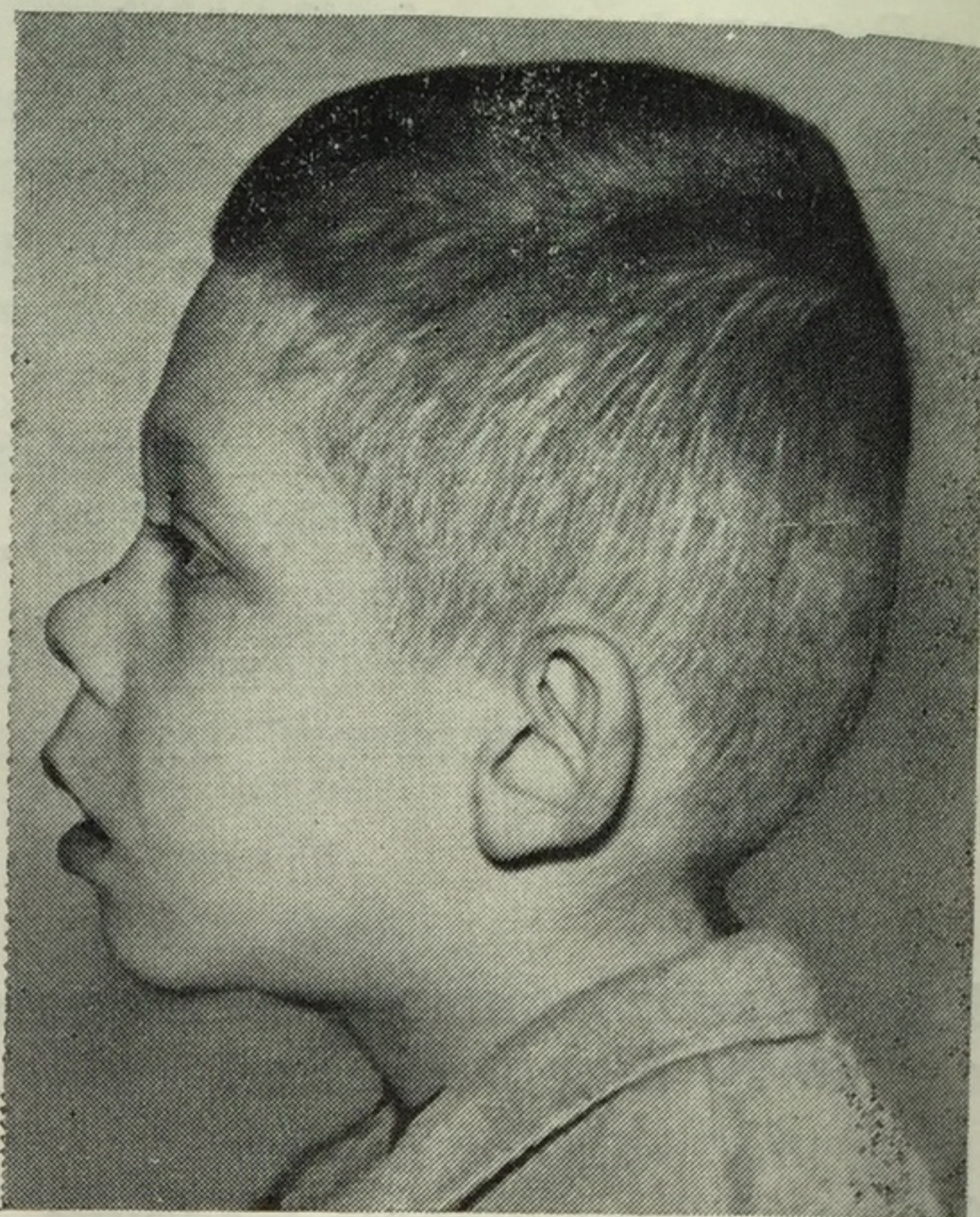


Рис. 61. Профиль лица того же больного, что и на рис. 60.



Рис. 62. Умственная отсталость с ломкой X-хромосомой. Ребенок 7 лет.

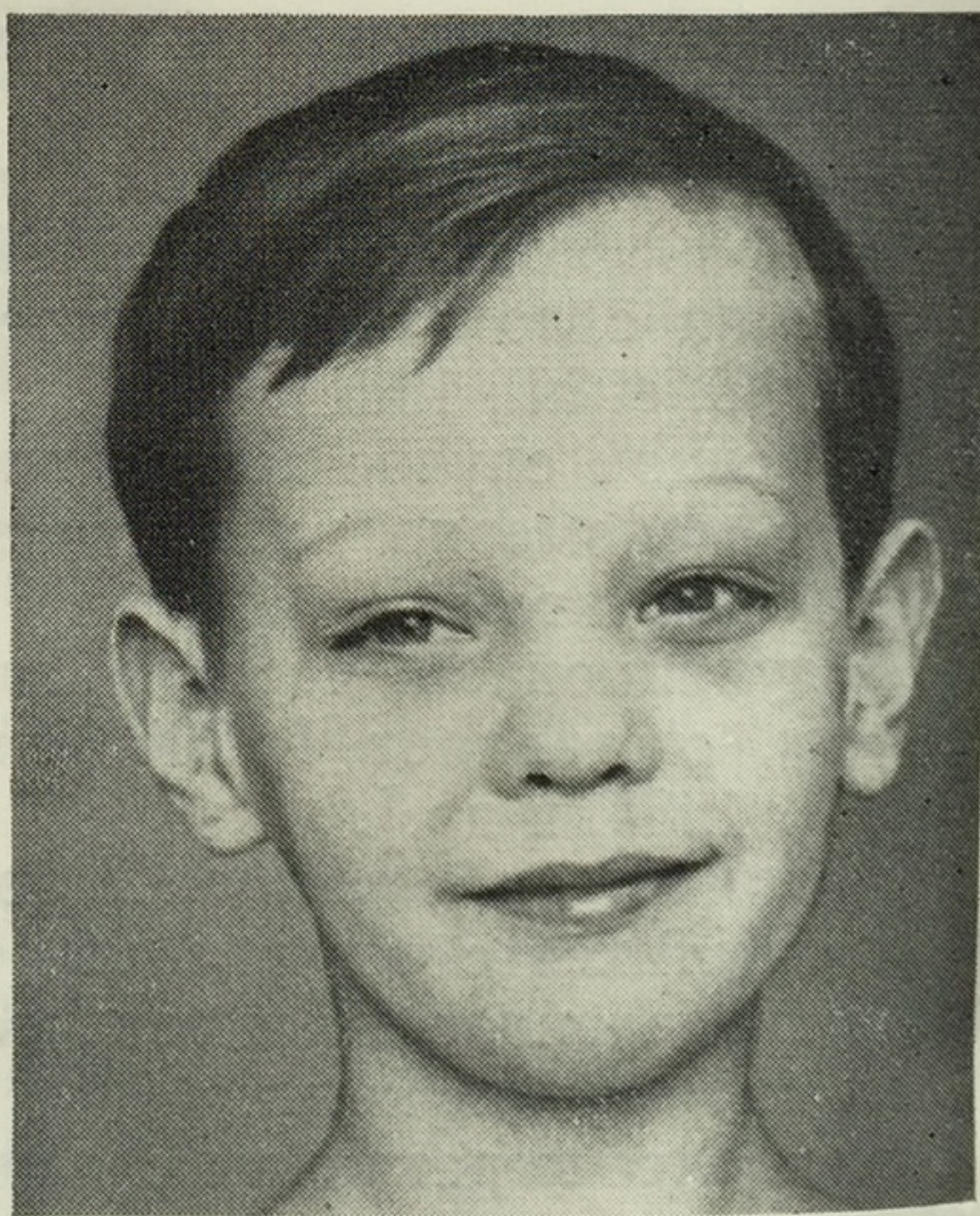


Рис. 63. Умственная отсталость с ломкой X-хромосомой. Ребенок 12 лет.

В качестве одного из наиболее ярких симптомов отмечают макроорхизм при отсутствии изменений эндокринной функции. Однако у детей этот признак не очень характерен.

Нередко имеются различные дефекты скелета — сколиоз, кифоз и др. Из неврологических изменений часто встречаются

гидро
рефле
Оп
лее ст
актив
Ум
бина
разли
же ро
У б
Темп
и кор
симпто
типны
ражен
У
либо
отстал
Об
беннос
ровало
ломкой
сому у
легкой
Заб
вании,
клинич
энцефа
фоцито
Пример
основе
В сл
ностью
фектив
цитоген
X-хром
которы
венной
Пат
аутопси
одного
ние мас
теря м
сидероз
Пато
го, что
снижен
дефицит
дефекта

гидроцефалия, мышечная гипотония, оживление сухожильных рефлексов. Отмечена склонность к избыточной массе тела.

Описаны судорожные приступы, чаще эпизодические и в более старшем возрасте. На ЭЭГ отмечаются вспышки медленной активности на фоне несформированного альфа-ритма.

Умственная отсталость обычно выраженная, но в общем глубина интеллектуального дефекта различна. При этом резкие различия интеллектуального уровня встречаются в одной и той же родословной. IQ составляет 13—75.

У больных имеются довольно специфические нарушения речи. Темп ее убыстрен, часты персеверации как отдельных слов, так и коротких фраз. Нередко развивается шизофреноподобная симптоматика с аутистическим поведением, эхолалией, стереотипными гиперкинезами. У маленьких детей, как правило, выражена двигательная расторможенность.

У женщин — гетерозиготных носительниц мутантного гена либо нет патологии, либо диагностируется легкая умственная отсталость без выявляемой специфичности.

Обычно она неглубокая, каких-либо морфологических особенностей не имелось. Интеллектуальное недоразвитие коррелировало с наличием у женщин цитогенетического феномена — ломкой X-хромосомы. G. Turner (1970) выявил ломкую хромосому у 7% умственно отсталых школьников с неспецифической легкой олигофренией.

Заболевание диагностируют при цитогенетическом обследовании, хотя, по нашим наблюдениям, его можно заподозрить клинически на основании описанных соматических и электроэнцефалографических изменений. В исследуемой культуре лимфоцитов клетки с ломкой хромосомой составляют от 2 до 70%. Применяются различные методы культивирования крови, но в их основе лежит использование среды с дефицитом фолатов.

В связи с большой частотой заболевания и малой специфичностью клинической симптоматики, а также возможностью эффективной профилактики этого тяжелого дефекта специальному цитогенетическому обследованию для обнаружения ломкой X-хромосомы должны подвергаться все лица мужского пола, у которых имеется неспецифическая клиническая картина умственной отсталости.

Патологическая анатомия, этиология и патогенез. Данные аутопсии мозга практически отсутствуют. Есть описание только одного случая [Dunn H. et al., 1980]: незначительное уменьшение массы мозга без грубых аномалий развития, частичная потеря миелина в centrum semiovale обоих полушарий и явный сидероз globus pallidus.

Патогенез заболевания остается неясным. На основании того, что ломкость участка X-хромосомы проявляется в среде со сниженным содержанием фолиевой кислоты, предполагают, что дефицит фолатов имеет значение в патогенезе интеллектуального дефекта.

Лечение и профилактика. На основе предположения о роли дефицита фолиевой кислоты заболевание пытаются лечить введением фолатов [Lejeune J., 1982]. Проводится и неспецифическая терапия, как при всех формах умственной отсталости.

Уже в настоящее время доступна эффективная профилактика заболевания, как и при других X-сцепленных рецессивных заболеваниях, путем пренатальной диагностики пола плода. Интенсивно разрабатываются методы определения ломкой X-хромосомы в культуре амниотических клеток.

Приводим описание одного из наблюдавшихся нами больных с синдромом Мартина — Белл.

Мальчик 10 лет, ученик 3-го класса вспомогательной школы. Родители и учителя жалуются на трудности в обучении и поведении.

Матери при рождении больного было 17 лет. Окончила вспомогательную школу, работает швеей. В 15 лет у нее было психотическое состояние с депрессией и бредовыми идеями, по поводу чего 6 мес лечилась в психиатрической больнице. В дальнейшем психотических расстройств не наблюдалось. В настоящее время состоит во втором браке. Детей больше нет. С работой справляется. Проявляет заботу о сыне. IQ 68.

Отец ребенка имеет среднее образование, служил в армии. Семью оставил, когда ребенку было 6 мес. Во втором браке имеет здоровую дочь.

Тетка по линии матери и ее дочь 12 лет интеллектуально снижены (олигофрения в степени легкой дебильности). В семье по линии матери были случаи неонатальной смерти мальчиков и выкидышей плодами мужского пола.

Больной родился от первой, нормально протекавшей беременности с массой тела 3200 г. В родильном доме патологии не отмечено. Развитие моторных функций своевременное, но резко отставало формирование речи: первые слова произнес в 2 года, простые фразы — к 4 годам.

До года мальчик был очень беспокойным, плохо спал. Беспокойство резко усиливалось при любом заболевании: мог часами кричать, метался в кровати, подолгу крутил головой. На 2-м году появилась двигательная расторможенность, с 3 лет — своеобразные стереотипные движения: поворачивался на 360° при ходьбе. С детьми никогда не играл. Часто отмечались немотивированные колебания настроения. В дошкольном возрасте воспитывался у бабушки, с 8 лет пошел во вспомогательную школу. Дублировал первый класс. В школе не мог сидеть за партой, не подчинялся режиму, были вспышки возбуждения: кидал ботинки, рвал на себе одежду, монотонно кричал.

Физическое развитие соответствует возрасту. Внешний облик своеобразен: большой широкий лоб, некоторая уплощенность лица, особая форма носа с загнутым, но не острым кончиком; светло-зеленые радужки. Отмечаются несколько повышенная растяжимость кожи и гиперподвижность суставов.

В неврологическом статусе выявляется некоторая мышечная гипотония, других отклонений нет. На ЭЭГ преобладает полиморфная медленно-волновая активность. Альфа-ритм не регистрируется. В затылочных зонах коры преобладают волны дельта-диапазона. На этом фоне имеются пароксизмы генерализованного тета-ритма, частотой 6 Гц, амплитуда которого изменяется от 70 до 120 мкВ.

Психическое состояние — выраженная умственная отсталость (IQ 32, вербальный индекс 40, невербальный индекс 34) и ряд психопатологических особенностей. Ребенок мало доступен контакту, играет в основном один; игра примитивная. Выражены стереотипные движения руками, а также повороты вокруг своей оси при ходьбе. Много говорит сам с собой, речь ускорена, с частыми персеверациями, малоразборчивая, бессвязная.

Отмечаются аутохтонные аффективные колебания. Временами бывают рудиментарные идеи самообвинения: безутешно плачет, просит прощения за не совершенные проступки.

При биохимическом скрининге патологии не выявлено. Кариотип 46, XY. Цитогенетический анализ показал ломкую X-хромосому в 30% клеток.

Клиническая
этиологии
ниями пока
заболевани
5:1000—7:
приходится
ловых хром
рованные с
1982].

Около п
ся интелле
3 ребенка и
лыми вслед
онная част
ными анома
этих детей

Среди р
хромосомны
ляет от 8 д
Около 80%
синдром Да
аномалии п
сомного наб

Общие
включают в
внутриутроб
связанных
дисбаланс.

Как пра
аномалий по
недоразвити
психическое
альным деф
являются не
снижения и
степени спец

Первонач
хромосомных
ским особен
была обнару
лезни Дауна

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

Клиническая цитогенетика внесла большой вклад в изучение этиологии умственной отсталости. Многочисленными исследованиями показана значительная распространенность хромосомных заболеваний. Так, по последним данным, их частота составляет 5:1000—7:1000 новорожденных, причем приблизительно 25% приходится на аутосомные трисомии, 35% — на патологию половых хромосом и 40% — на сбалансированные и несбалансированные структурные перестройки [Кулешов Н. П., Шрам Р., 1982].

Около половины всех хромосомных аномалий сопровождается интеллектуальным недоразвитием. Это значит, что каждые 3 ребенка из 1000 новорожденных могут быть умственно отсталыми вследствие хромосомной патологии. Истинная популяционная частота умственной отсталости, обусловленной хромосомными аномалиями, значительно ниже из-за большой смертности этих детей в раннем возрасте.

Среди различных контингентов умственно отсталых частота хромосомных нарушений, по данным различных авторов, составляет от 8 до 20%: это в 20 раз выше, чем в общей популяции. Около 80% всех случаев хромосомных аномалий приходится на синдром Дауна, 4,5% — на другие трисомии, 9% составляют аномалии половых хромосом и 6,5% — прочие дефекты хромосомного набора [Захаров А. Ф., 1981].

Общие клинические особенности хромосомных нарушений включают в себя большое количество разнообразных признаков внутриутробного дисгенеза, в большей или меньшей степени связанных с тем участком хромосомы, по которому имеется дисбаланс.

Как правило, все аномалии аутосом и значительное число аномалий половых хромосом сопровождаются интеллектуальным недоразвитием. При хромосомных болезнях это равномерное психическое недоразвитие с различным по глубине интеллектуальным дефектом. Вместе с тем в ряде случаев у больных выявляются некоторые особенности структуры интеллектуального снижения и психопатологических проявлений, в определенной степени специфичные для некоторых аномалий.

Первоначально процесс нозологической дифференцировки хромосомных болезней шел от описания синдрома по клиническим особенностям к выявлению его этиологии. Так, в 1959 г. была обнаружена причина давно известных заболеваний — болезни Дауна, Клайнфелтера, Шерешевского — Тернера; в 1963 г.

установлена хромосомная этиология синдрома «кошачьего крика», также описанного до установления его причины.

В настоящее время отграничение нозологически самостоятельных хромосомных синдромов идет уже от этиологии к клинике.

Это объясняется, с одной стороны, успехами цитогенетики, так как открытие новых методов дифференцировки хромосом позволяет выявлять все новые и новые аномалии хромосомного набора, с другой стороны, это связано с редкостью и малой клинической специфичностью большинства хромосомных aberrаций. Таким образом, за последние 25 лет выделено более 50 клинических синдромов, возникших вследствие различных аутосомных и гоносомных аномалий.

Хромосомные заболевания классифицируются по типам aberrаций и вовлеченным хромосомам. Изменение модального числа хромосом проявляется отсутствием какой-либо хромосомы (моносомия) или появлением добавочной хромосомы (трисомия, тетрасомия). Примером таких аномалий являются трисомия 21 (болезнь Дауна), трисомия 18 (синдром Эдвардса), трисомия 13 (синдром Патау), моносомия X (синдром Шерешевского — Тернера) и т. д.

Структурные нарушения хромосом, а их известно в настоящее время более 700 [Бочков Н. П., 1978], представляют собой транслокации (обмен сегментами между хромосомами), делеции (утрата части хромосомы), дупликации (удвоение сегмента хромосомы), инверсии, кольцевые хромосомы и др. Примером клинических синдромов, возникших в результате структурных изменений, могут быть делеция короткого плеча хромосомы 4 (синдром Вольфа — Хиршхорна), делеция короткого плеча хромосомы 5 (синдром «кошачьего крика») и др. Многие структурные аномалии пока не выделяются в отдельные клинические синдромы отчасти вследствие малого количества описанных случаев, а возможно, и из-за отсутствия четко очерченной клинической картины.

Некоторые структурные перестройки могут быть сбалансированными. Как правило, они не проявляются клинической патологией, но иногда все-таки могут сопровождаться дисплазиями и умственной отсталостью.

Более того, предполагают, что вновь возникшие сбалансированные структурные нарушения составляют существенную долю тех случаев хромосомных aberrаций, которые встречаются в контингенте больных с интеллектуальным недоразвитием [Jacobs P. et al., 1978]. Выделение новых хромосомных синдромов, несомненно, еще не окончено.

Причины хромосомных нарушений остаются еще недостаточно изученными. Факторов, способствующих возникновению хромосомных болезней, много: ионизирующая радиация, тяжелые инфекции и интоксикации, эндокринные нарушения, воздействие ряда химиопрепаратов и некоторых физиотерапевтических ме-

тодов ле
набора. Д
лей. Зам
рождают
личными
ной спос
плод, так
образова
женщин.
ние боль
об опреде
рестройка

Кроме
лезней и
мосомног
или моза
кации вс
то часть
распозна
тканях, и

Лечени
хирургиче
каментозн
тельности
при патол

Важне
больных
Хотя в це
обуслови
ческий ри
при хромо
трудности
типа хромо
дителя —

Врача
ходится с
ческих ла
начения.

В цито
зывается
вые хромо
писывают
тера — 47,

Если
ставится
лезню Да
(полную
обычно та
имеется 2

тодов лечения могут приводить к нарушению хромосомного набора. Для многих aberrаций имеет значение возраст родителей. Замечено, что у матерей более старшего возраста чаще рождаются дети с хромосомными аномалиями, особенно с различными вариантами трисомий. Это связывают как с повышенной способностью немолодой матери вынашивать трисомный плод, так и с накоплением вредных факторов, способствующих образованию хромосомных aberrаций в зародышевых клетках женщин. Наряду с этим в некоторых семьях имеется накопление больных с хромосомными аномалиями, что свидетельствует об определенной наследственной склонности к хромосомным перестройкам.

Кроме того, важную роль в возникновении хромосомных болезней играет скрытое носительство родителями дефектов хромосомного набора. Чаще это сбалансированные транслокации или мозаицизм. Если носительство сбалансированной транслокации всегда выявляется при цитогенетическом исследовании, то часть случаев мозаицизма родителей, очевидно, остается нераспознанной, так как аномальный клон может находиться в тканях, исследование которых технически затруднено.

Лечение хромосомных заболеваний только симптоматическое: хирургическая коррекция врожденных дефектов развития, медикаментозная терапия умственной отсталости и нарушений деятельности различных органов и систем, педагогическая работа при патологии поведения и интеллектуальном недоразвитии и т. д.

Важнейшая роль в уменьшении этого тяжелого контингента больных принадлежит медико-генетическому консультированию. Хотя в целом спорадические случаи хромосомных аномалий не обуславливают, как правило, значительно повышенный генетический риск для sibсов, медико-генетическое консультирование при хромосомной патологии может представлять очень большие трудности. Расчеты риска зависят от вовлеченных хромосом, типа хромосомной аномалии, возраста и пола пораженного родителя — носителя aberrаций.

Врачам-клиницистам в повседневной практике все чаще приходится сталкиваться с анализами, полученными из цитогенетических лабораторий. Им необходимо знать применяемые обозначения.

В цитогенетическом заключении лаборатории сначала указывается число хромосом в наборе, затем обозначаются половые хромосомы. Например, нормальный мужской кариотип записывают как 46, XY, а женский — 46, XX; синдром Клайнфельтера — 47, XXY; синдром Шерешевского — Тернера — 45, XO.

Если имеется добавочная аутосома, то перед ее номером ставится знак «плюс»: 47, XX, +21 — кариотип девочки с болезнью Дауна. При отсутствии аутосомы ставится знак «минус» (полную аутосомную моносомию находят исключительно редко, обычно такая моносомия встречается в виде мозаицизма, когда имеется 2 или несколько клеточных линий). Мозаицизм обозна-

чается дробью: 46, XY/45, XY, —21 — мозаичная форма моносомии по хромосоме 21.

Длинное плечо хромосомы обозначается латинской буквой q, короткое плечо — латинской буквой p. Отсутствие целого плеча или его части (делеция) обозначается знаком «минус»: 46, XX, 13q— (делеция длинного плеча хромосомы 13 — синдром Орбели); удвоение плеча — знаком «плюс»: 46, XY, 9p+ (трипликация короткого плеча хромосомы 9 — синдром Реторе); кольцевая хромосома — буквой r; транслокация — буквой t с указанием в скобках хромосом, плеч и сегментов, участвующих в перестройке.

Как правило, в заключении цитогенетика приводится расшифровка кариотипа для лучшей ориентации клинициста.

Глава 7. АУТОСОМНЫЕ СИНДРОМЫ

В контингенте детей с глубокой умственной отсталостью частота аутосомных аномалий во много раз превышает частоту этих нарушений среди новорожденных, достигая 15—20%; $\frac{2}{3}$ — $\frac{3}{4}$ случаев приходится на болезнь Дауна.

Нарушение числа аутосом всегда сопровождается глубоким физическим недоразвитием в сочетании с врожденными аномалиями органов и систем. Однако при структурных абберациях аутосом умственная отсталость может быть выражена в различной степени, в том числе наблюдаются и случаи с пограничным уровнем развития.

Как правило, абберации хромосом также сопровождаются множественными, часто негрубыми, врожденными аномалиями развития тканей, создающими в некоторой степени специфический образ «олигофрена-диспластика».

Среди умственно отсталых детей именно больные с диспластичностью должны быть цитогенетически обследованы в первую очередь. Однако современный уровень исследований причин умственной отсталости предполагает, что всем детям с интеллектуальным недоразвитием, причина которого неясна, проводилось исследование кариотипа. При медико-генетическом консультировании семьи цитогенетическое обследование больного абсолютно необходимо.

Повторные случаи большинства хромосомных нарушений в семье представляют большую редкость, если ни один из родителей не является носителем хромосомной аномалии и возраст матери не завышен.

Для профилактики хромосомных заболеваний в практике медико-генетического консультирования широко пользуются антенатальной диагностикой путем цитогенетического исследования амниотических клеток. Его применение считается целесообразным, если риск рождения больного ребенка достигает 1%.

В настоящей главе приводится описание только тех нарушений аутосом, при которых имеется в той или иной степени спе-

цифичны
Многие
агностир
клиничес

Аномалии

Изменен
в больш
тов обна
стичные
и длинны

Перво
вая хром
ной трис

Части

лась сле

ление ча
транслок

генезе од

Больш

желыми

Среди

ваются б

ляющие

(термина

ромом С

В таб

щиеся пр

участку

мии: про

У бол

умственн

моносоми

гипомани

Прогн

зависит с

них орган

рированн

в момент

Аномалии

До после

нибудь ст

маниями

чив клини

ного отде

пришли к

цифичный для данной аномалии клинический симптомокомплекс. Многие из этих аутосомных aberrаций могут быть если не диагностированы, то по крайней мере заподозрены по особенностям клинического фенотипа.

Аномалии хромосомы 1

Изменения числа и структуры хромосомы 1, вероятно, летальны в большинстве случаев. Однако в редких наблюдениях у пациентов обнаруживаются структурные перестройки хромосомы 1: частичные трисомии и моносомии по различным участкам коротких и длинных плеч.

Первое клиническое описание частичной моносомии (кольцевая хромосома 1) дали R. Gordon, P. Cooke в 1964 г., а частичной трисомии — R. Neu, L. Gardner в 1973 г.

Частичная трисомия во всех опубликованных случаях явилась следствием транслокаций, имеющих у родителей; появление частичной моносомии было связано как с семейными транслокациями, так и с хромосомными мутациями в гаметогенезе одного из родителей.

Большинство нарушений хромосомы 1 сопровождается тяжелыми уродствами и аномалиями внутренних органов.

Среди всех аномалий хромосомы 1 только при 3 обнаруживаются более или менее постоянные симптомокомплексы, позволяющие выделить их в качестве синдромов, причем один из них (терминальная делеция длинного плеча) имеет сходство с синдромом Смита — Лемли — Опитца [Taysi K., 1982].

В табл. 6 приводятся симптомы, наиболее часто встречающиеся при частичной трисомии хромосомы 1 по дистальному участку длинного плеча и при двух формах частичной моносомии: проксимальной и терминальной делеции длинного плеча.

У больных, проживших более года, отмечается выраженная умственная отсталость, в более легких случаях (при частичных моносомиях) — с эмоциональными нарушениями — наблюдается гипоманиакальное состояние с дурашливостью.

Прогноз для жизни, как и при всех хромосомных аномалиях, зависит от наличия и выраженности пороков развития внутренних органов. J. Fryns и соавт. (1980) сообщают о больной, оперированной в раннем детстве по поводу пилоростеноза, которой в момент обследования было 19 лет.

Аномалии хромосомы 2

До последнего времени не было оснований говорить о сколько-нибудь специфических клинических синдромах, связанных с аномалиями хромосомы 2. Только в 1979 г. M. Zankl и соавт., изучив клиническую картину у 2 больных с трипликацией дистального отдела длинного плеча хромосомы 2 и данные литературы, пришли к выводу о возможности выделения этой патологии в

Таблица 6. Фенотипические признаки при наиболее частых аномалиях хромосомы 1 (длинного плеча)

Фенотипический признак	Частичная трисомия	Проксимальная делеция	Терминальная делеция
Пренатальная гипоплазия	+	+	+
Задержка роста	+	+	+
Умственная отсталость	+	+	+
Гидротригоноцефалия	+		+
Микробрахикефалия		+	+
Редкие тонкие волосы			+
Узкое длинное лицо с недоразвитой средней частью	+		
Густые сросшиеся брови	+		
Птоз			+
Антимонголоидный разрез глаз	+		
Маленькие глазные щели	+		
Эпикант		+	+
Энофтальм	+		+
Экзофтальм			+
Колобома радужки	+		
Длинный клювовидный нос	+		
Запавшее переносье			+
Короткий нос с утолщенным кончиком			+
Тонкие губы	+	+	+
Опущенные вниз углы рта			+
Расщепление верхней губы и (или) неба	+	+	+
Неправильные форма и расположение зубов	+		
Недоразвитие нижней челюсти	+	+	+
Дисплазия ушных раковин	+	+	+
Низкое расположение ушных раковин	+	+	+
Короткая шея			+
Длинные тонкие пальцы	+		
Укороченные, расширенные I пальцы рук			+
Клинодактилия V пальцев	+	+	+
Дисплазия ногтей		+	
Поперечная ладонная складка		+	+
Ограничение разгибания в коленных и локтевых суставах	+		
Грыжи		+	+
Недоразвитие наружных половых органов	+	+	+

качестве отдельного симптомокомплекса. В 1982 г. W. Rosenfeld попытался очертить синдром частичной трисомии хромосомы 2 по дистальному участку коротких плеч на основании анализа 14 публикаций и собственного наблюдения.

При трисомии 2p больные имеют своеобразной формы лицо с экзофтальмом, открытыми кпереди вывернутыми ноздрями, полуоткрытым ртом с увеличенным языком, низко расположен-

ные ушн
изогнуты
вонков, д
При
«квадрат
гипертел
фильтр,
сухая ко
осевого
умственн
держка
Средн
стициаль
мов встр
при рож
вильной
лбом, уз
помутнен
ротирова
щенными
рук и но
Прич
чаще вс
ские инв
ные аборт

Аномалии

М. Retho
трисомии
а в наст
трисомий
[Martin]
Другу
му плечу
al., 1981
каций.

Почти
результате
Фенот
трисомии
реп с бр
ными об
женные
бизм, ка
носьем
углами,
расщепле
ванное,

ные ушные раковины; кроме того, нередко бывают длинные изогнутые пальцы, стопа в форме «качалки», недоразвитие позвонков, диастаз прямых мышц живота.

При трисомии 2q часто встречаются микробрахичефалия, «квадратное» лицо с выступающими вперед лбом и переносьем, гипертелоризм, нистагм, уплощение спинки носа, длинный фильтр, недоразвитие ушных раковин, искривление мизинцев, сухая кожа со склонностью к экземе, дистальное расположение осевого трирадиуса, поперечная ладонная складка, глубокая умственная отсталость, выраженная мышечная гипотония, задержка моторного и физического развития.

Среди различных делеций хромосомы 2 только при интерстициальной делеции длинного плеча (q31—33) группа симптомов встречается более или менее постоянно: малая масса тела при рождении, отставание в психомоторном развитии, неправильной формы череп со сглаженным затылком и выступающим лбом, узкие глазные щели, микрофтальмия, колобома радужки, помутнение роговицы, клювовидный нос, низко посаженные и ротированные назад ушные раковины, маленький рот с опущенными углами, расщепление язычка, синдактилия пальцев рук и ног, косолапость [Young R. et al., 1982].

Причинами структурных изменений хромосомы 2 являются чаще всего сбалансированные транслокации и перичентрические инверсии у родителей. В этих семьях отмечаются спонтанные аборт, мертворождения.

Аномалии хромосомы 3

M. Rethoré и соавт. в 1972 г. наблюдали 3 детей с частичной трисомией хромосомы 3 (3p21p26) материнского происхождения, а в настоящее время известно около 20 публикаций частичных трисомий по различным участкам короткого плеча хромосомы 3 [Martin N., Steinberg B., 1983].

Другую форму патологии — частичную трисомию по длинному плечу — описала большая группа авторов [Steinbach P. et al., 1981], анализируя 8 собственных наблюдений и 29 публикаций.

Почти все больные получили аномальную хромосому в результате транслокаций и инверсий у одного из родителей.

Фенотипические признаки этих двух аномалий различны. Для трисомии по короткому плечу характерны микроцефальный череп с брахичефалией, выпуклым лбом и выступающими височными областями; лицо «квадратное», горизонтально расположенные глазные щели, гипертелоризм, эпикант, нередко страбизм, катаракта; нос короткий, с широким уплощенным переносьем и мясистым кончиком. Рот большой, с опущенными углами, короткий фильтр; у половины больных обнаруживается расщепление неба в сочетании с «заячьей губой» или изолированное, подбородок маленький, уши большие. У большинства

больных находят также короткую шею, широко расставленные недоразвитые соски (или удвоение сосков), гипогенитализм. Умственная отсталость чаще глубокая и сопровождается задержкой моторного развития. Дерматоглифическая картина — повышенная частота петель на пальцах рук.

Больные с трисомией по длинному плечу имеют следующие фенотипические признаки: неправильной формы череп с неровными швами, покатым лбом, усиленным венозным рисунком на коже и низкий рост волос. Густые сросшиеся брови, длинные ресницы, косой разрез глаз (наружный угол выше внутреннего), чаще обычного диагностируются катаракта и глаукома. Ушные раковины расположены низко. Нос короткий, с апластичным широким корнем, ноздри развернуты кпереди. Верхняя губа короткая, расстояние между носом и верхней губой большое, нижняя челюсть недоразвита. Нос и верхняя губа образуют «мыс», нависающий над нижней губой, в ряде случаев находят расщепление неба и верхней губы. Шея короткая, иногда с кожной складкой. Конечности укорочены, не пропорциональны туловищу, отмечаются клинодактилия мизинцев рук, вальгусное положение бедер, синдактилии пальцев ног, косолапость. Лицо и тело покрыто волосами (гирсутизм), на коже нередко обнаруживаются пигментные пятна. Умственная отсталость различной степени сочетается с задержкой физического и моторного развития.

Внешне дети несколько похожи на пациентов с синдромом Корнелии де Ланге [Breslau E. et al., 1981].

Патологоанатомические находки при частичных трисомиях хромосомы 3 представляют собой аномалии развития мозга (гидроцефалия, недоразвитие мозолистого тела, зрительных нервов, аринэнцефалия), пороки сердца (незаращение межжелудочковой или межпредсердной перегородки, боталлова протока, коарктация аорты), пороки желудочно-кишечного тракта (общая брыжейка, атрезия пищевода, толстой кишки) и мочеполовой системы (гиперплазия, поликистоз почек, гидронефроз, дупликация уретры).

Прогноз для жизни при трисомии по коротким плечам плохой — дети умирают, как правило, в первые месяцы жизни.

Аномалии хромосомы 4

Первое клиническое описание структурного дефекта хромосомы 4 дано двумя авторскими коллективами [Wolf U. et al.; Hirsehhorn K. et al., 1965]. Авторы наблюдали 2 детей с делецией короткого плеча одной из хромосом группы В, фенотип которых, однако, не соответствовал болезни «кошачьего крика», обусловленной сходной аномалией хромосомы 5. Авторадиография подтвердила предположение о патологии хромосомы 4. Данный симптомокомплекс получил название синдрома Вольфа — Хиршхорна.

Через 2 го
длинного плеч
кому и длинно
несколько лет

При делец
стальных отде
мент 4p16 ко
проявления с
1981], или се
кольцевой хро
ных с феноти
тогенетическо
находят мозаи

В большин
сбалансирован
сия у родител
живают чаще
чи — на длинн

У всех бол
сколько общи
при делециях
плеч. Это мик
потрофия и гл

Дети рожд
тела при норм
за некоторым
родителей не с

Синдром Воль

Синонимы:

Среди всех
наиболее част
ев. Пораженн
чики. Независ
нередко быва
низкую массу
(в среднем 44

Клиническ
фалия в сочет
ными дугами,
и высоким лб
кая кожная сл
что подчеркив
ет своеобразн
раллельно дру
корень носа и
угольными но
все это, по мн

Через 2 года С. Оскеу и соавт. (1967) обнаружили делецию длинного плеча хромосомы 4, а частичные трисомии по короткому и длинному плечам были диагностированы в последующие несколько лет [Wilson H. et al., 1970; Surana R., Conen P., 1972].

При делеции хромосомы 4 обычно происходит потеря дистальных отделов плеч: чаще всего точкой отрыва является сегмент 4p16 коротких плеч, утрата которого вызывает типичные проявления синдрома Вольфа — Хиршхорна [Wilson M. et al., 1981], или сегмент q31—33 длинных плеч. Имеются описания кольцевой хромосомы и нескольких случаев мозаицизма у больных с фенотипическими проявлениями синдрома 4p—. При цитогенетическом обследовании родителей в 15—20% наблюдений находят мозаицизм или сбалансированную транслокацию.

В большинстве случаев трисомий 4p и 4q причиной является сбалансированная транслокация или перичентрическая инверсия у родителей, причем короткие плечи хромосомы 4 обнаруживают чаще на акроцентрических хромосомах, а длинные плечи — на длинных плечах хромосом 18.

У всех больных с патологией хромосомы 4 отмечается несколько общих признаков, которые постоянно встречаются как при делециях, так и при трипликациях коротких или длинных плеч. Это микроцефалия, скелетные уродства, значительная гипотрофия и глубокая умственная отсталость.

Дети рождаются с пониженной массой и небольшой длиной тела при нормальных сроках беременности; соотношение полов, за некоторым исключением, приблизительно одинаково, возраст родителей не отличается от популяционного.

Синдром Вольфа—Хиршхорна

Синонимы: синдром Вольфа, синдром 4p—.

Среди всех аномалий хромосомы 4 эта патология встречается наиболее часто: к настоящему времени описано около 100 случаев. Пораженные девочки рождаются в 1½ раза чаще, чем мальчики. Независимо от продолжительности беременности, которая нередко бывает нормальной, дети при рождении имеют очень низкую массу (в среднем 2000 г) и небольшую длину тела (в среднем 44 см).

Клиническая картина. Постоянно обнаруживается микроцефалия в сочетании с долихоцефалией, выступающими надбровными дугами, широким межбровьем (нередко с гемангиомами) и высоким лбом, на котором во время плача появляется глубокая кожная складка. Внутренняя часть бровей выражена слабо, что подчеркивает увеличенное расстояние между ними. Нос имеет своеобразную форму: края прямолинейны, расположены параллельно друг другу и как бы являются продолжением бровей, корень носа и его несколько загнутая книзу верхушка с треугольными ноздрями приблизительно одинаковы по ширине — все это, по мнению J. Lejeune и соавт. (1977), напоминает гре-

ческую военную каску. На круглом, лунообразном лице косо расположены глазные щели (антимонголоидный разрез глаз) с эпикантом, гипертелоризмом. Глазные яблоки кажутся выступающими из-за недоразвития орбит; часто обнаруживаются птоз, страбизм, нистагм, облитерация слезного канала, миопия, колобома радужки, эктопия зрачка, катаракта. Рот небольшой, с опущенными углами, верхняя губа короткая, расстояние между носом и губой небольшое, фильтр узкий и глубокий; встречаются расщепление верхней губы и неба, микроретрогнатия. Ушные раковины нередко оттопырены, слабо дифференцированы, завиток уплощен, противокозелок выступает, треугольная и ладьевидная ямки увеличены, отмечаются приращение мочки и преаурикулярная складка кожи; шея короткая и тонкая, туловище вытянутое, аномалии ребер и позвоночника (сколиоз, крестцовая впадина, добавочные ребра, расщепление остистых отростков).

Конечности у больных тонкие, с ямками на локтях и коленях, пальцы длинные, тонкие, с заостренными концами и узкими выпуклыми ногтями; I пальцы кистей расположены проксимально; стопы бывают деформированы, их I пальцы длинные. У многих больных находят значительное отставание в физическом и моторном развитии, резкую мышечную гипотрофию, мышечную гипотонию; описаны дефекты кожного покрова и аномалии развития наружных половых органов.

Умственная отсталость почти во всех случаях достигает степени выраженной имбецильности или идиотии; мимика бедная, реакция на окружающее малодифференцирована. Нередко бывают судорожные припадки.

Дерматоглифические признаки не являются определяющими в диагностике: у $\frac{1}{4}$ больных находят поперечную ладонную складку, расположение трирадиуса обычно проксимальное, повышена частота дуг на кончиках пальцев рук, в ряде случаев обнаруживается гипоплазия папиллярных линий.

Патологическая анатомия. При исследовании часто обнаруживаются пороки развития сердца (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, незаращение боталлова протока), мочеполовой системы (гипоплазия, поликистоз, эктопия почек, отсутствие матки), ЦНС (внутренняя гидроцефалия с асимметрией желудочков).

Прогноз для жизни при синдроме Вольфа — Хиршхорна неблагоприятный и зависит, как и при большинстве хромосомных синдромов, от тяжести пороков внутренних органов. Многие больные умирают на первом году жизни. Описано несколько пациентов в возрасте около 20 лет.

Моносомия 4q

Делеция длинного плеча хромосомы 4 встречается очень редко: известно около 20 описаний больных с этой патологией [Tomkins D. et al., 1982].

Синдром
скошен
ризм, э
и вывер
губы, м
раковин
как «у
стей и
ние в ф
У некото
сте с те
наблюда
держку
Боль
дечно-со
сердца
городки)

Трисомия

К настоя
Врожден
круглый,
низкий и
возрасте
с вдавлен
межбровь
стые бров
лицо мен
выступает
мясистый
наружный
мизия, косо
ренцирова
зубов, они
подбородо
ниже обы
стует. П
жены шир
I пальца
ложение с
доразвитие
Умствен
тия, неред
припадки.
Дермато
число зави
вают гипоп
крыльев по

Синдрому 4q— наиболее часто свойственны микроцефальный, скошенный сзади череп, монголоидный разрез глаз, гипертелоризм, эпикант, короткий вздернутый нос с плоским переносьем и вывернутыми ноздрями, расщелина твердого неба и верхней губы, микроретрогнатия, большие, низко расположенные ушные раковины с измененным в верхней части завитком, описанные как «уши эльфа», разнообразные аномалии развития конечностей и внутренних органов. Интеллектуальный дефект, отставание в физическом и моторном развитии значительно выражены. У некоторых больных встречаются судорожные припадки. Вместе с тем М. Tushman и соавт. (1983) приводят собственное наблюдение ребенка с синдромом 4q—, имевшего легкую задержку психомоторного развития.

Большинство больных умирают в возрасте до 2 лет от сердечно-сосудистой недостаточности из-за врожденных пороков сердца (дефект межжелудочковой или межпредсердной перегородки).

Трисомия 4p

К настоящему времени известно более 50 случаев трисомии 4p. Врожденные аномалии лица и скелета многочисленны: череп круглый, может быть вытянут кверху, иногда асимметричен, лоб низкий и плоский, лицо круглое, с полными щеками. В раннем возрасте из-за недоразвития собственных костей нос небольшой, с вдавленным переносьем и округлым кончиком; выступающее межбровье соединяет края орбит, на которых расположены густые брови, нередко соединяющиеся между собой. С возрастом лицо меняется: нос вытягивается в длину, переносье больше выступает вперед, оставаясь все же приплюснутым, кончик носа мясистый («нос боксера»). Глазные щели горизонтальные или наружный край ниже внутреннего; гипертелоризм, микрофтальмия, косоглазие; встречается блефарофимоз. Фильтр не дифференцирован, «готическое» небо. Отмечается неправильный рост зубов, они кариозные, передние зубы нередко выступают вперед, подбородок массивный. Большие ушные раковины расположены ниже обычного, завиток спереди уплощен, противозавиток выступает. Шея короткая, с низким ростом волос, соски расположены широко, иногда находят полидактилию и расщепление I пальца кисти, недостаточное сгибание пальцев, варусное положение стопы, косолапость. У мальчиков диагностируют недоразвитие полового члена, гипоспадию, крипторхизм.

Умственная отсталость глубокая — имбецильность или идиотия, нередко отмечают аутистическое поведение и судорожные припадки.

Дерматоглифическое обследование выявляет повышенное число завитков на пальцах рук. При рентгенографии обнаруживают гипоплазию ребер, ключицы, позвонков, бедренной кости, крыльев подвздошной кости и изменение формы турецкого сед-

ла. Пороки развития внутренних органов встречаются нечасто. Прогноз для жизни относительно неблагоприятный. Треть больных умирают в возрасте до года. Причиной смерти в большинстве случаев становятся различные воспалительные заболевания (воспаление легких, детские инфекции). Описаны и взрослые больные с трисомией 4p [Clark C. et al., 1982].

Трисомия 4q

Синдром редкий, к настоящему времени известно около 50 наблюдений.

При трисомии 4q больные имеют брахицефальной формы микроцефальный череп с покатым лбом и выступающим лобным швом. Глазные щели узкие, как и при трисомии 4p, наружный угол глаза ниже внутреннего (антимонголоидный разрез), часто встречаются микрофтальмия, блефарофимоз, птоз, эпикант, гипертелоризм. Нос удлинен, переносье не выражено, отмечается микроретрогнатия. Форма рта своеобразна: короткая верхняя губа с четким фильтром срединным швом накрывает нижнюю губу, которая своей средней частью поднимается кверху. Круглые, большие ушные раковины расположены низко, завиток резко изогнут, выступающий противозавиток оканчивается четким противокозелком, козелок сглажен. Шея короткая, иногда с кожной складкой, соски расположены далеко друг от друга, нередко обнаруживаются диастаз прямых мышц живота, грыжи белой линии и пупочного кольца. Из аномалий конечностей диагностируют вывих тазобедренных суставов, косолапость, дигитализацию I пальца, когда он не противопоставлен остальным, аплазию или раздвоение I пальца, раздвоение II пальца; описана гипоплазия I пястных костей [Kadotani T. et al., 1981]. У мальчиков почти всегда имеется крипторхизм.

Умственная отсталость глубокая (имбецильность или идиотия).

Среди внутренних органов часто поражаются почки (подковообразная почка, гидронефроз, гипоплазия), сердце, реже — кишечник (описана болезнь Гиршпрунга).

Прогноз для жизни неблагоприятный и зависит от выраженности аномалий внутренних органов. Четвертая часть больных умирает на первом году жизни.

Аномалии хромосомы 5

Наиболее частый из всех синдромов делеции аутосом — синдром делеции короткого плеча хромосомы 5 — впервые описали J. Lejeune и соавт. (1963). Были кариологически обследованы 3 детей с глубокой умственной отсталостью, своеобразными черепно-лицевыми аномалиями и плачем, напоминающим крик кошки. У всех этих больных было обнаружено укорочение короткого плеча одной из хромосом группы В. J. Gernan и соавт. (1964)

продемо
и 5 груп
«кошачь

Год
по коро
стирова
сомы 5.

Поми
хромосо
хромосо
публика
рестройк
ные нару
от матер
локация,
цизм. В
или трис

При
вают те
(5p14—
родителе
или сбала

Синдром

Синони
К наст
леции ко
денных со
ло 1% б
et al., 19
приблизит

Клини
ками син
(в средне
ное» лицо
возрасте,
ризм, кос
атрофия з
у части бо
вины деф
с преарик
дефекты
рук, синда
ния, расхо
Патогн
при рожд
у детей пер

продемонстрировали возможность дифференцировки хромосом 4 и 5 группы В путем автордиографии и показали, что синдром «кошачьего крика» связан с делецией хромосомы 5.

Год спустя J. Lejeune и соавт. (1965) обнаружили трисомию по короткому плечу хромосомы 5, а впоследствии были диагностированы моносомия и трисомия по длинному плечу хромосомы 5.

Помимо «простой» делеции короткого или длинного плеча хромосомы 5, находят интерстициальную делецию, кольцевую хромосому и мозаичные варианты аномалий. В большинстве публикаций речь идет о вновь образованных хромосомных перестройках. Однако в части опубликованных случаев хромосомные нарушения передаются детям от одного из родителей (чаще от матери), у которых обнаруживаются сбалансированная транслокация, перичентрическая инверсия хромосомы 5 или мозаицизм. В этих семьях выявляются и другие случаи моносомии или трисомии 5p [Khodr G. et al., 1982].

При частичных трисомиях триплицированными обычно бывают терминальные отделы коротких или длинных плеч (5p14→p ter, 5q31—34→q ter), которые передаются детям от родителей, имеющих перичентрические инверсии хромосомы 5 или сбалансированные транслокации.

Синдром «кошачьего крика»

Синонимы: синдром «cri du chat», синдром 5p—.

К настоящему времени опубликовано более 200 случаев делеции короткого плеча хромосомы 5. Частота среди новорожденных составляет 1 : 50 000. На эту патологию приходится около 1% больных с глубокой умственной отсталостью [Brey P. et al., 1970]. Соотношение полов пораженных новорожденных приблизительно 1 : 1,6, т. е. преобладают девочки.

Клиническая картина. Основными фенотипическими признаками синдрома являются низкая масса тела при рождении (в среднем около 2600 г), микроцефалия, круглое, «лунообразное» лицо в первые годы жизни и узкое лицо в более старшем возрасте, антимонголоидный разрез глаз, эпикант, гипертелоризм, косоглазие, катаракта, очаги депигментации сетчатки, атрофия зрительных нервов, плоская спинка носа, высокое небо, у части больных с расщелиной, микроретрогнатия. Ушные раковины деформированы и расположены ниже обычного, иногда с преарикулярной впадиной (рис. 64, 65). Нередко отмечаются дефекты костно-мышечной системы: клинодактилия мизинцев рук, синдактилии пальцев ног, косолапость, мышечная гипотония, расхождение мышц живота, пупочные и паховые грыжи.

Патогномоничным симптомом является своеобразный крик при рождении, напоминающий крик кошки. Он присутствует у детей первого года жизни и связан как с нарушением деятель-

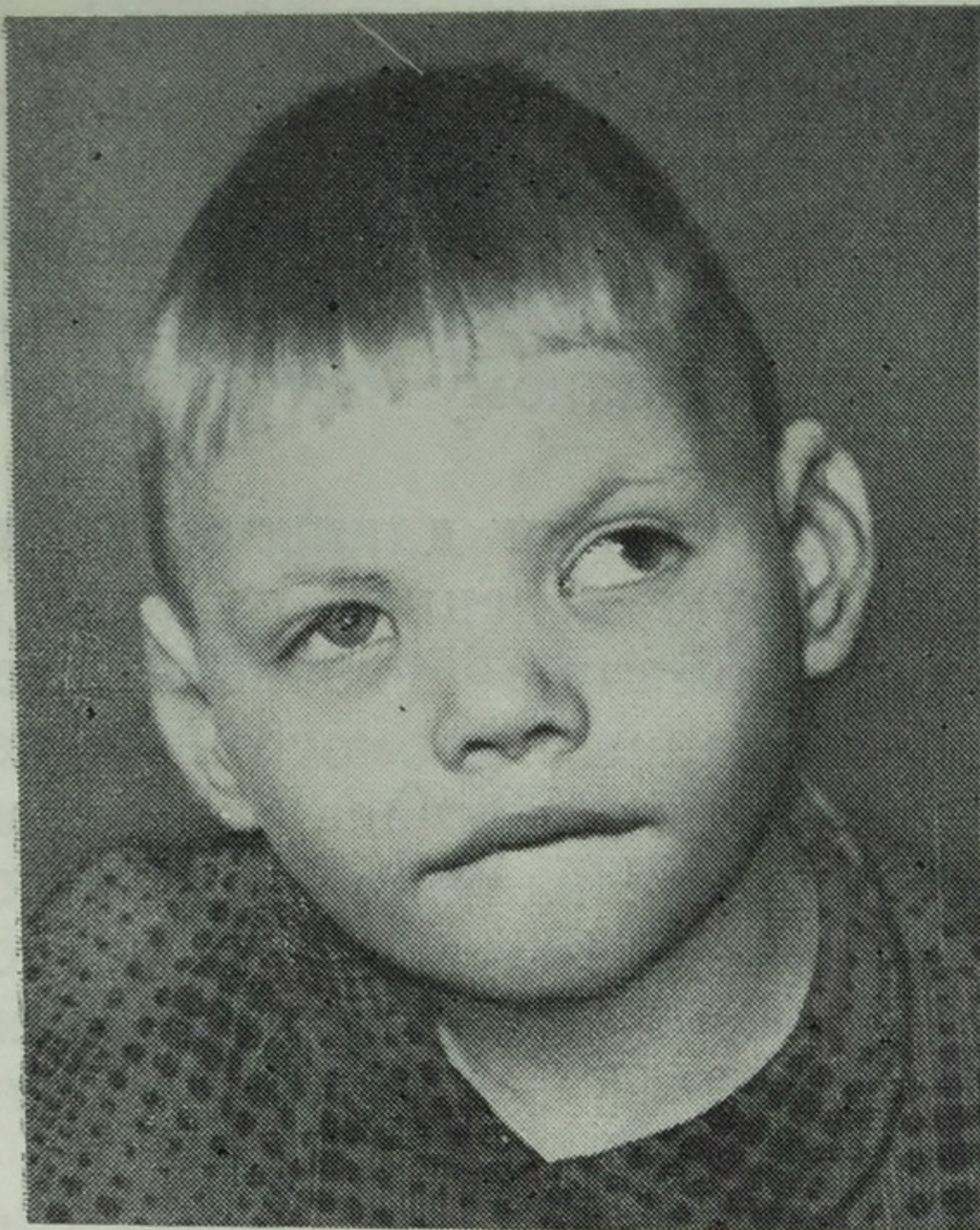


Рис. 64. Синдром «кошачьего крика» (5p—). Ребенок 4 лет.

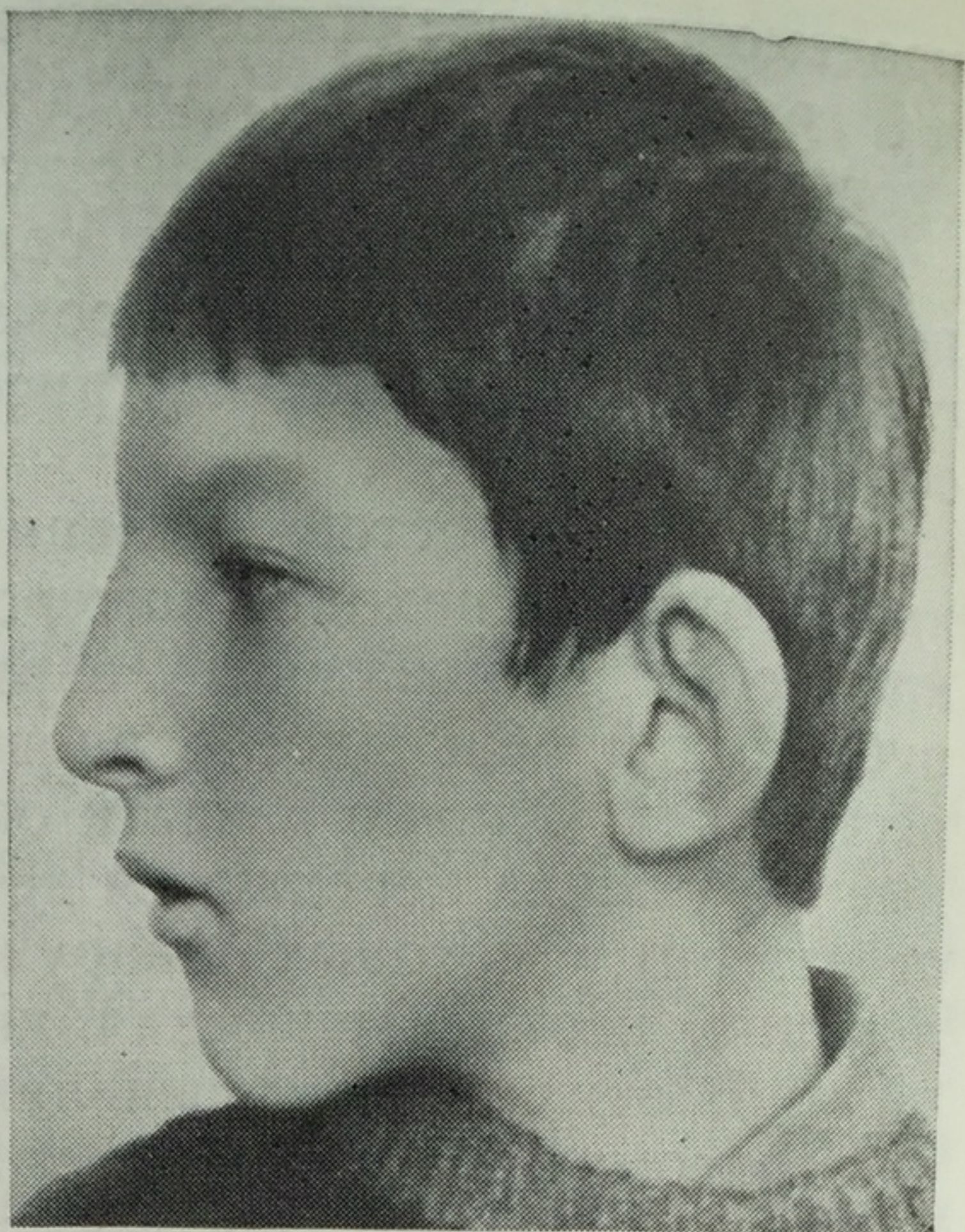


Рис. 65. Синдром «кошачьего крика». Ребенок 12 лет.

ности ЦНС, так и с изменениями гортани (уменьшение надгортанника, сужение гортани, отечность слизистой оболочки).

При синдроме «кошачьего крика» обычно диагностируются глубокая умственная отсталость (имбецильность и идиотия), грубое недоразвитие речи, выраженная задержка физического и моторного развития, парезы верхних и нижних конечностей.

Дерматоглифическая картина не имеет специфических признаков, хотя отмечается ряд изменений: поперечная ладонная складка, дистальное расположение трирадиуса, высокая частота дуг и завитков на кончиках пальцев.

При патологоанатомических исследованиях обнаруживают диффузную атрофию мозга, атрофию мозжечка, гидроцефалию, расширение желудочков мозга, реже — пороки развития сердечно-сосудистой системы, легких, мочеполовой системы, дисплазию тимуса [Taylor H. J., Josifek K., 1981].

Моносомия по длинному плечу и частичные трисомии хромосомы 5 имеют менее четкие симптомокомплексы (табл. 7).

Интеллектуальный дефект значительно больше выражен при частичной моносомии по длинному плечу, чем при частичных трисомиях, при которых нередко встречается и легкое интеллектуальное недоразвитие.

Грубые изменения внутренних органов выявляются редко, при рентгенологическом обследовании диагностируют расщепление позвонков, вывихи в тазобедренных суставах и другую костную патологию.

Прогноз в отношении жизни при частичных трисомиях и моносомиях хромосомы 5 зависит от выраженности симптомов;

Таблица
Моносомия
Фенотип
Микроцефалия
Брахикефалия
Долхоцефалия
Плоское лицо
Выступающее
Короткий нос
Гипертелори
Гипотелориз
Антимонгол
Узкие глаза
Эпикант
Косоглазие
Низко поса
Деформиро
Маленькие
Длинный
Тонкая ве
Макрогло
Массивна
Короткая
Крыловид
Деформац
Плоскосто
Выступаю
Грыжи
Мышечная
Экзема
Пороки се
многие б
женщина
Аномали
В литера
мосомы
частичны
цевая хр
терминал
сбаланс
26—→
se T. R. e
Дети
тела, отс
разнообр
внимани
клиничес
сомы 6 п

Таблица 7. Основные фенотипические признаки частичных трисомий и моносомий хромосомы 5

Фенотипический признак	Трисомия p	Трисомия q	Делеция q
Микроцефалия		+	+
Брахицефалия			+
Долихоцефалия	+		+
Плоское переносье			
Выступающее переносье	+		+
Короткий нос		+	
Гипертелоризм			
Гипотелоризм	+	+	
Антимонголоидный разрез глаз			+
Узкие глазные щели		+	+
Эпикант	+	+	+
Косоглазие		+	+
Низко посаженные ушные раковины	+		+
Деформированные ушные раковины	+		+
Маленькие ушные раковины	+		+
Длинный фильтр			+
Тонкая верхняя губа			
Макроглоссия	+		
Массивная нижняя челюсть	+		+
Короткая шея			+
Крыловидная складка			+
Деформация пальцев кисти	+	+	+
Плоскостопие		+	
Выступающая грудина		+	
Грыжи	+	+	
Мышечная гипотрофия		+	
Экзема		+	
Пороки сердца	+	+	

многие больные доживают до подросткового возраста, описана женщина 55 лет [Breg W. et al., 1970].

Аномалии хромосомы 6

В литературе описано более 40 пациентов с нарушениями хромосомы 6. Приблизительно с одинаковой частотой встречаются частичные трисомии по короткому и длинному плечам и кольцевая хромосома. При частичных трисомиях обычно находят терминальные участки плеч: сегмент 6p21→p ter вследствие сбалансированной транслокации у родителей и сегмент 6q24→26→q ter, как правило, материнского происхождения [Chase T. R. et al., 1983; Fryns J. P. et al., 1983].

Дети с аномалиями хромосомы 6 рождаются с низкой массой тела, отстают в физическом и моторном развитии. Среди очень разнообразных фенотипических проявлений обращает на себя внимание глазная патология. Наиболее часто встречающиеся клинические признаки основных структурных изменений хромосомы 6 приведены в табл. 8.

У прожития, мен
развития, мен
et al., 1982].
Грубые де
большом про
ные пороки с
вой перегород
рение легочн
ное отсутстви
органов.
Прогноз
но благопри
цевую хром
При трисом
ет в возраст

Из всех ст
частичная
другие абе
Трисом
всего опубл
При ци
лась по од
му и интер
ются неко
интермедиа
ческими си
тов соответ
Причин
локации у
Делеции
тельного сл
анализа 11
блюдения. Д
длинного пл
Больные
плечам хром
ная масса те
чиков и дево
лей не отлич
В табл. 9
встречающиеся
Помимо с
чай мозаичны
у детей обна
аномалий и п

У проживших более года отмечается задержка психического развития, менее выраженная при кольцевой хромосоме [Niehi Y. et al., 1982].

Грубые дефекты внутренних органов обнаруживаются в небольшом проценте случаев. Наиболее частые из них — врожденные пороки сердца и крупных сосудов (дефект межжелудочковой перегородки, гипоплазия восходящей части аорты, расширение легочной артерии), головного мозга (частичное или полное отсутствие обонятельного тракта, мозолистого тела) и других органов.

Прогноз для жизни при аномалиях хромосомы 6 относительно благоприятный. Описаны взрослые больные, имеющие кольцевую хромосому и частичную трисомию по длинному плечу. При трисомии 6p прогноз хуже, большая часть больных умирает в возрасте одного года от инфекции органов дыхания.

Аномалии хромосомы 7

Из всех структурных нарушений хромосомы 7 более известны частичная трисомия и частичная моносомия по длинным плечам, другие абберрации описаны в единичных публикациях.

Трисомию 7q впервые описали S. Carpentier и соавт. (1972), всего опубликовано около 20 наблюдений.

При цитогенетическом обследовании трисомия обнаруживалась по одному из двух участков длинных плеч — терминальному и интермедиальному (сегмент 7q22q31). В связи с этим имеются некоторые различия в фенотипе больных: трисомия по интермедиальному участку проявляется более легкими клиническими симптомами, а моторное развитие у некоторых пациентов соответствует возрасту.

Причиной данных хромосомных аббераций являются транслокации у одного из родителей.

Делецию длинного плеча хромосомы 7 в качестве самостоятельного синдрома выделил L. Serup в 1980 г. на основании анализа 11 опубликованных случаев и своего собственного наблюдения. Делетированным оказывается терминальный участок длинного плеча (7q22→q ter).

Больные с частичной трисомией и моносомией по длинным плечам хромосомы 7 рождаются с небольшой массой тела (средняя масса тела при трисомии 7q около 2500 г), количество мальчиков и девочек примерно одинаковое; средний возраст родителей не отличается от популяционного.

В табл. 9 приводят клинические симптомы, наиболее часто встречающиеся при частичной трисомии и моносомии 7q.

Помимо структурных нарушений хромосомы 7 описаны случаи мозаичных вариантов моносомий хромосомы 7, при которых у детей обнаруживаются ряд общих признаков хромосомных аномалий и повышенная чувствительность к инфекциям. Ее свя-

Таблица 9. Основные фенотипические признаки аномалий хромосомы 7

Фенотипический признак	Трисомия 7q	Моносомия 7q
Микроцефалия		+
Выступающие лоб и затылок	+	
Горизонтальные глазные щели	+	
Длинные узкие или миндалевидные глаза	+	
Гипертелоризм	+	
Эпикант	+	+
Косоглазие	+	
Колобома радужки	+	+
Маленький остроконечный нос	+	
Нос «картофелиной»		+
Тонкая верхняя губа		+
Длинная нависающая верхняя губа	+	
Большой рот с опущенными углами		+
Расщелина твердого неба	+	
Аркообразное небо		+
Микроретрогнатия	+	
Большие низко расположенные ушные раковины	+	+
Недоразвитие ушных раковин		+
Выступающий противокозелок		+
Короткая шея		+
Короткая грудная клетка	+	
Аномалии ребер	+	
Аномалии позвонков	+	+
Широкий I палец кисти	+	
Аномалия расположения I пальца кисти	+	+
Укорочение дистальных фаланг III—V пальцев кисти		+
Выпуклые ногти	+	
Поперечная ладонная складка		+
Синдактилия пальцев стопы		+
Недоразвитие пальцев стопы		+
Эктопия яичек	+	
Гипоспадия		+
Мышечная гипотония		+
Афоничный крик		+

зывают с уменьшением синтеза основного поверхностного гликопротеина гранулоцитов, ген которого локализован на хромосоме 7.

Эти дети страдают также заболеваниями крови, описан острый нелимфоцитарный лейкоз и др. [Gyger M. et al., 1982].

Умственная отсталость, диагностируемая у детей с аномалиями хромосомы 7, расценивается как имбецильность или идиотия и почти всегда сопровождается значительной задержкой моторного развития.

Прогноз для жизни при структурных нарушениях хромосомы 7 относительно благоприятный, так как грубые пороки развития внутренних органов выявляются редко.

Аномалии хромосомы 8

Синдром Варкани

Синоним: синдром трисомии 8.

Трисомия 8 является наиболее частой из всех трисомий группы С, встречающихся в клинической практике.

J. de Grouchy и соавт. (1971), обследуя мальчика с мозаицизмом по трисомии С методом флюоресценции, пришли к выводу, что это хромосома 8. Это было первое кариологически подтвержденное описание данной патологии.

По данным Г. И. Лазюка и соавт. (1979), частота синдрома 1:50 000. Среди пораженных мальчиков в 3 раза больше, чем девочек; возраст родителей выше популяционного и составляет в среднем у матерей 32 года, у отцов — 33 года.

Клиническая картина. Дети рождаются обычно с нормальной массой и длиной тела, увеличенным большим родничком и широким лобным швом. Череп макроцефальный или нормальных размеров с высоким выступающим лбом, лицо удлиненное, нос широкий и несколько вздернут, легкий гипертелоризм, нередко птоз или косоглазие, губы толстые, слегка вывернутые, особенно нижняя, микроретрогнатия, высокое небо, иногда с расщелиной; большие ушные раковины с плоским противозавитком расположены ниже обычного. Длинное туловище с узкими плечами и длинными конечностями контрастирует с короткой широкой шеей. Очень часто встречаются различные костные аномалии: искривление позвоночника, расщепление остистых отростков и другие аномалии позвонков, добавочные ребра, гипопластичный таз, брахидактилия или арахнодактилия, искривление мизинца кисти (клинодактилия) или всех пальцев (камптодактилия), узловатость суставов, отсутствие надколенника, косолапость, искривление I пальца стопы. У новорожденных на ладонной поверхности кисти и подошвенной поверхности стопы обнаруживаются очень глубокие сгибательные складки, а ногти иногда отсутствуют или гипопластичны.

У мальчиков в ряде случаев находят крипторхизм, гипоплазию яичек. В пубертатном возрасте отмечается задержка полового созревания.

Аномалии внутренних органов встречаются сравнительно редко. Диагностируют врожденные пороки сердечно-сосудистой системы, почек (сужение мочеточников, подковообразная почка).

Интеллектуальное недоразвитие является почти постоянным признаком синдрома трисомии 8. Как правило, интеллектуальный дефект неглубокий: это дебильность или пограничная умственная отсталость. Описаны больные с нормальным интеллектом.

Изучение дерматоглифики выявляет у трети больных поперечную ладонную складку и у большинства — дистальное расположение осевого трирадиуса, увеличение частоты фигур на

тенаре и гипотенаре, увеличение частоты дуг на подушечках пальцев рук, глубокие продольные борозды, особенно между I и II пальцами стоп, дуги на I пальце стопы и увеличение частоты фигур на подошве.

При кариологическом исследовании в 60—70% случаев находят мозаицизм 46/47, +8. Такое преобладание мозаичных вариантов и объясняет полиморфизм фенотипических проявлений синдрома. Значительно реже обнаруживают регулярную трисомию; имеются описания транслокационного варианта синдрома. Хотя кариотип большинства родителей больных с регулярной трисомией был нормальным, трудно исключить у них «скрытый» мозаицизм, так как исследовалась, как правило, только культура лимфоцитов периферической крови. Не было установлено корреляции между процентным содержанием трисомных клеток при мозаичном варианте синдрома и выраженностью клинических проявлений болезни.

Прогноз для жизни благоприятный, описаны только единичные случаи смерти больных из-за врожденных пороков развития внутренних органов.

Частичные трисомии хромосомы 8

Помимо полной трисомии хромосомы 8, описанной как синдром Варкани, встречаются частичные трисомии по терминальному отделу длинного плеча (трисомия 8q ter), по короткому плечу (трисомия 8p) и по хромосоме 8 с deletированными длинными плечами (трисомия 8q—); по каждой из этих аномалий имеется до 30 публикаций. Почти во всех наблюдениях причиной хромосомной патологии были сбалансированные транслокации у родителей, а в единичных случаях — мозаицизм. В нескольких семьях кариотип родителей оказался нормальным.

При частичных трисомиях хромосомы 8 в основном имеются те же симптомы, что и при полной трисомии, только они варьируют по количеству и проявлению. Это зависит, по-видимому, от локализации и величины триплицированного участка хромосомы. Предполагают, что дисплазия лица, пороки развития сердечно-сосудистой и мочевой систем связаны с трисомией 8q, изменения кожных узоров — с трисомией 8p, а глубокие борозды на ладонях и подошвах — с трисомией по проксимальному отделу длинного плеча [Fineman R. M. et al., 1979].

В некоторых случаях наряду с характерными для трисомии 8 признаками обнаруживается и другая симптоматика. Так, например, при трисомии короткого плеча у нескольких больных отмечены разболтанность связочного аппарата и гемигипертрофия мышц нижних конечностей.

Моносомия 8q

Особого внимания заслуживают пока еще единичные сообщения о больных с делецией длинного плеча хромосомы 8, клинические проявления у них сходны с фенотипом синдрома Лангера — Ги-

диона (трихо-рино-фалангеальный синдром типа II): микробра-
хицефальный череп с маленьким лбом, редкие волосы на голове,
антимонголоидный разрез глаз, птоз, гипертелоризм, широкое
переносье, нос с гипоплазией крыльев и закругленным кончиком,
выступающий длинный фильтр, высокое небо, деформированные
крупные зубы, большие торчащие ушные раковины, микрогна-
тия, короткие пальцы рук с искривленными мизинцами, корот-
кая шея, укороченная грудная клетка с широко расставленными
сосками, множественные экзостозы, умственная отсталость, за-
держка физического и моторного развития. При рентгенографии
выявляется конусообразная форма костей кисти и стопы.

Обычно у пациентов с синдромом Лангера — Гидиона не об-
наруживали аномалий кариотипа, но применение в последнее
время высокоразрешающих методов дифференциальной окраски
хромосом позволило выявить тонкие структурные нарушения:
у нескольких детей с клинической картиной этого синдрома на-
шли интерстициальную или терминальную делецию длинного
плеча хромосомы 8 [Bühler E. M. et al., 1980; Zaletaev J. V.,
Marincheva G. S., 1983]. Фенотипическую вариабельность синд-
рома Лангера — Гидиона связывают с величиной и локализа-
цией утраченного сегмента. С. Turleau и соавт. (1982) считают,
что синдром Лангера — Гидиона возникает тогда, когда теряет-
ся часть длинного плеча с сегментом 8q23.

Аномалии хромосомы 9

Хромосома 9 дает большое число аномалий, проявляющихся
определенными клиническими симптомокомплексами. Помимо
частичной трисомии по короткому плечу (трисомия 9p), которая,
по мнению некоторых цитогенетиков, является одной из самых
распространенных аутосомных aberrаций, выделяют частичную
трисомию по длинному плечу, полную трисомию 9, частичную
моносомию по короткому плечу; известны также кольцевая хро-
мосома и тетрасомия по короткому плечу хромосомы 9.

Синдром Реторе

Синоним: синдром трисомии 9p.

В качестве клинически очерченного синдрома частичная три-
сомия по коротким плечам хромосомы 9 выделена группой
французских авторов [Rethore M. O. et al., 1970], описавших
4 больных с этой хромосомной патологией и сходными феноти-
пическими проявлениями. Число публикаций росло очень быстро
(к 1976 г. было описано 70 случаев). Это дало основание
W. R. Centerwall и соавт. (1976) предположить, что в группе
умственно отсталых детей трисомия 9p занимает по частоте
второе место среди всех аномалий аутосом. Поскольку цитоге-
нетической основой синдрома является трипликация коротких



Рис. 66. Синдром Реторе (9p+). Ребенок 2 лет.



Рис. 67. Синдром Реторе. Ребенок 9 лет.

плеч хромосомы 9 (у нескольких больных тетрапликация), а в некоторых случаях и трипликации небольшого участка длинных плеч, то в клинической картине синдрома можно увидеть часть симптомов, характерных для полной трисомии 9.

Длительность беременности нормальная, дети рождаются с небольшой массой тела. Девочки среди больных с данным синдромом встречаются в 2 раза чаще, чем мальчики.

Клиническая картина. Череп у новорожденных микробрахицефальный с плоским затылком, выступающим лбом, широко открытыми родничками и лобным швом; с возрастом брахицефалия уменьшается. Глазные щели маленькие, антимонголоидного разреза, глазные яблоки посажены глубоко, гипертелоризм, эпикант, косоглазие, нос крупный, «мясистый», особенно кончик, спинка носа выступает в средней части, ноздри открыты книзу, перегородка выходит за плоскость ноздрей; верхняя губа укорочена, нижняя несколько вывернута, углы рта опущены, рот открывается асимметрично. Большие оттопыренные ушные раковины расположены нормально. По мнению некоторых клиницистов, приподнятые брови, косой разрез глаз и опущенные углы рта придают лицу выражение озабоченности, тревожности (рис. 66, 67).

Шея короткая, с намеком на кожную складку, грудная клетка широкая, с увеличенным расстоянием между сосками. Нередко наблюдаются расхождение прямых мышц живота, грыжи пупочного кольца и белой линии, светлые пятна на коже и полосы на животе, выраженные впадины под ключицами и в области крестца. У некоторых больных нарушена осанка.

Кисти дл...
...клин...
...пальцев рук...
...дисплазией...
...Грубых поражен...
...не менее у неко...
...поло...
...яичек, поло...
...малых...
...внутренних орган...
...и почек.
Умственная от...
...глубина...
...идиотии до самы...
...осложняется заде...
...ромом Реторе ча...
...ние, психомотор...
...физическим нед...
...ния с расстройст...
Дерматогли...
поперечная лад...
...или отсутс...
...ние числа ме...
...и снижение на...
При цитол...
...ную трисомик...
«свободную»...
...лиям. Полага...
...рома обуслов...
...чающего сегм...
Кариотип...
...стичную трис...
Если у б...
...трисомии, то...
...носителем хр...
Прогноз...
...лиях, завис...
...больных с т...
...как грубые...
...мии 9p у де...
...фекты серд...
...мозга, поэто...
...значительно...
Трисомия 9q...
...Частичную т...
...описали С. Т...
...Хотя ано...

Кисти длинные, цианотичные, I палец расположен проксимально, клинодактилия V пальца, нарушение подвижности в суставах пальцев рук; стопы также цианотичные и деформированные, с дисплазией ногтей.

Грубых поражений наружных половых органов не выявлено. Тем не менее у некоторых мальчиков находят недоразвитие мошонки, яичек, полового члена, а у девочек отмечают недоразвитие малых половых губ и задержку менархе. Все описанные больные не имели потомства. Выраженные дефекты развития внутренних органов встречаются редко, в основном пороки сердца и почек.

Умственная отсталость диагностируется практически у всех больных, глубина интеллектуального дефекта варьирует от идиотии до самых легких форм. Интеллектуальное снижение осложняется задержкой формирования речи. У больных с синдромом Реторе часто можно обнаружить неустойчивое настроение, психомоторное возбуждение с агрессивностью. Наряду с физическим недоразвитием встречаются двигательные нарушения с расстройствами координации.

Дерматоглифические признаки типичны при трисомии 9p: поперечная ладонная складка, увеличение дуг на пальцах, слияние или отсутствие подпальцевых трирадиусов b и c, уменьшение числа межпальцевых фигур, увеличение фигур на тенаре и снижение на гипотенаре.

При цитологическом обследовании обычно находят частичную трисомию (иногда тетрасомию) в виде транслокации или «свободную» трисомию 9p, а также мозаицизм по этим аномалиям. Полагают, что основные фенотипические признаки синдрома обусловлены трисомией участка короткого плеча, включающего сегмент 9p21 [Baccichetti C. et al., 1979].

Кариотип родителей, дети которых имеют «свободную» частичную трисомию, в большинстве случаев нормальный.

Если у больных диагностируют транслокационный вариант трисомии, то почти всегда кто-нибудь из родителей является носителем хромосомной перестройки.

Прогноз для жизни, как и при других хромосомных аномалиях, зависит от пороков развития внутренних органов. Для больных с трисомией 9p он относительно благоприятный, так как грубые аномалии встречаются редко. Однако при тетрасомии 9p у детей почти всегда обнаруживаются врожденные дефекты сердца, почек, костной системы, желудочковой системы мозга, поэтому смертность в раннем возрасте при тетрасомии значительно выше, чем при трисомном варианте синдрома.

Трисомия 9q

Частичную трисомию хромосомы 9 по длинному плечу впервые описали С. Turleau и соавт. (1975).

Хотя аномалия встречается редко, она выделена в отдельный

синдром, так как имеет свои отличительные признаки наряду с симптомами, встречающимися при «полной» трисомии 9.

Клиническая картина. Дети рождаются в срок или несколько раньше с низкой массой и нормальной длиной тела. Череп микродолихоцефальный, с выпуклым лбом и маленьким лицом, глазные щели расположены горизонтально, глазные яблоки посажены глубоко (энофтальм), нос с горбинкой и несколько загнут книзу, рот маленький с высоким небом, верхняя губа накрывает нижнюю, микроретрогнатия; это создает, по мнению J. de Grouchy, C. Turleau (1977), вид «головы птицы». У больных узкий таз, выраженная гипотрофия ягодиц и задней группы мышц нижних конечностей, затрудняющая сгибание тазобедренных и коленных суставов. Длинные веретенообразные пальцы сгибаются таким образом, что II палец накрывает остальные почти под прямым углом; I палец стопы молоткообразной формы. У мальчиков недоразвиты наружные половые органы. Грубые пороки внутренних органов не характерны для этого синдрома.

Умственная отсталость, выявляемая у всех детей, варьирует от легкого до глубокого слабоумия. Она сопровождается двигательной расторможенностью, задержкой моторного и речевого развития, иногда возникают судороги [Kadatoni T., 1980].

При цитогенетическом обследовании находят, как и при других частичных трисомиях, транслокационный вариант синдрома и «чистую» трисомию 9.

Прогноз для жизни относительно благоприятный.

Трисомия 9

Два авторских коллектива [Haslam R. H. A. et al.; Feingold M., Atkins L., 1973] описали детей с врожденными уродствами, карiotип которых содержал лишнюю хромосому 9: у одного ребенка при цитогенетическом обследовании обнаружена регулярная трисомия, а у другого — мозаицизм.

Анализ опубликованных случаев трисомии 9 показал, что у живорожденных значительно чаще встречается мозаицизм, чем регулярная трисомия, а у мертворожденных почти всегда находят регулярную трисомию.

Клиническая картина. Дети рождаются с низкой массой тела от беременности нормальной длительности, но часто с угрозой выкидыша; череп микродолихоцефальный, с широкими родничками и швами, лоб высокий, глазные щели небольшие, расположены косо (монголоидный разрез), глазные яблоки посажены глубоко (энофтальмия), нос с «мясистым» кончиком и широким корнем, верхняя губа накрывает нижнюю, микроретрогнатия, большие круглые мягкие ушные раковины расположены низко.

Много скелетных аномалий: деформации позвоночника и ребер, вывихи и нарушение подвижности локтевых, тазобедренных и коленных суставов, дефекты развития пальцев (четырёх-

палость и недоразвитие концевых фаланг). Постоянно находят аномалии наружных половых органов. Обнаруживаются пороки развития сердца (незаращение артериального протока и дефекта межжелудочковой перегородки), почек.

В тех случаях, где можно было определить степень интеллектуального развития (т. е. дети жили хотя бы несколько месяцев), диагностировалась глубокая умственная отсталость, сочетающаяся с задержкой моторного развития.

Характерных дерматоглифических признаков не выявлено, за исключением глубоких сгибательных складок у некоторых больных.

Прогноз для жизни неблагоприятный, большинство детей умирают в раннем детстве из-за грубых пороков развития внутренних органов [Mantagos S. et al., 1981]. Описан один ребенок в возрасте 9 лет.

Моносомия 9p

Синоним: синдром 9p—.

Делецию коротких плеч хромосомы 9 описали и выделили в качестве отдельного синдрома О. Alfi и соавт. (1973). Выделению симптомокомплекса в качестве самостоятельного заболевания, несмотря на малочисленность наблюдений, способствуют симптомы, противоположные характерным для синдрома Реторе [Hernandez A., 1979].

Девочки с этим синдромом встречаются чаще, чем мальчики, средний возраст родителей несколько превышает популяционный и составляет для матерей 30 лет, для отцов — 32¹/₂ года.

Клиническая картина довольно выразительна и позволяет поставить диагноз до кариологического обследования. Дети рождаются с нормальной массой и длиной тела, нередко с мышечной гипертонией. Череп тригоцефальный, с выступающим лбом, из-за чего лицо кажется вдавленным; дугообразные брови, монголоидный разрез глаз, непостоянный экзофтальм, эпикант, гипертелоризм, уплощенное широкое переносье, короткий нос, ноздри открыты книзу и кпереди, маленький рот с длинной верхней губой и сглаженным фильтром, высокое небо, слабо выраженная микроретрогнатия. Ушные раковины без мочки или она недоразвита, со сглаженным завитком, расположены низко. Шея короткая, с кожной складкой, грудная клетка увеличена в переднезаднем направлении, соски широко расставлены (рис. 68). Пальцы рук и ног длинные из-за удлинения вторых фаланг, с дополнительными сгибательными складками, ногти широкие, выпуклые, квадратной формы. У мальчиков отмечается недоразвитие яичек, мошонки и полового члена, а у девочек — недоразвитие больших и увеличение малых половых губ.

Из аномалий внутренних органов чаще всего встречаются пороки сердца, реже — гидронефроз или эктопия почек, диа-

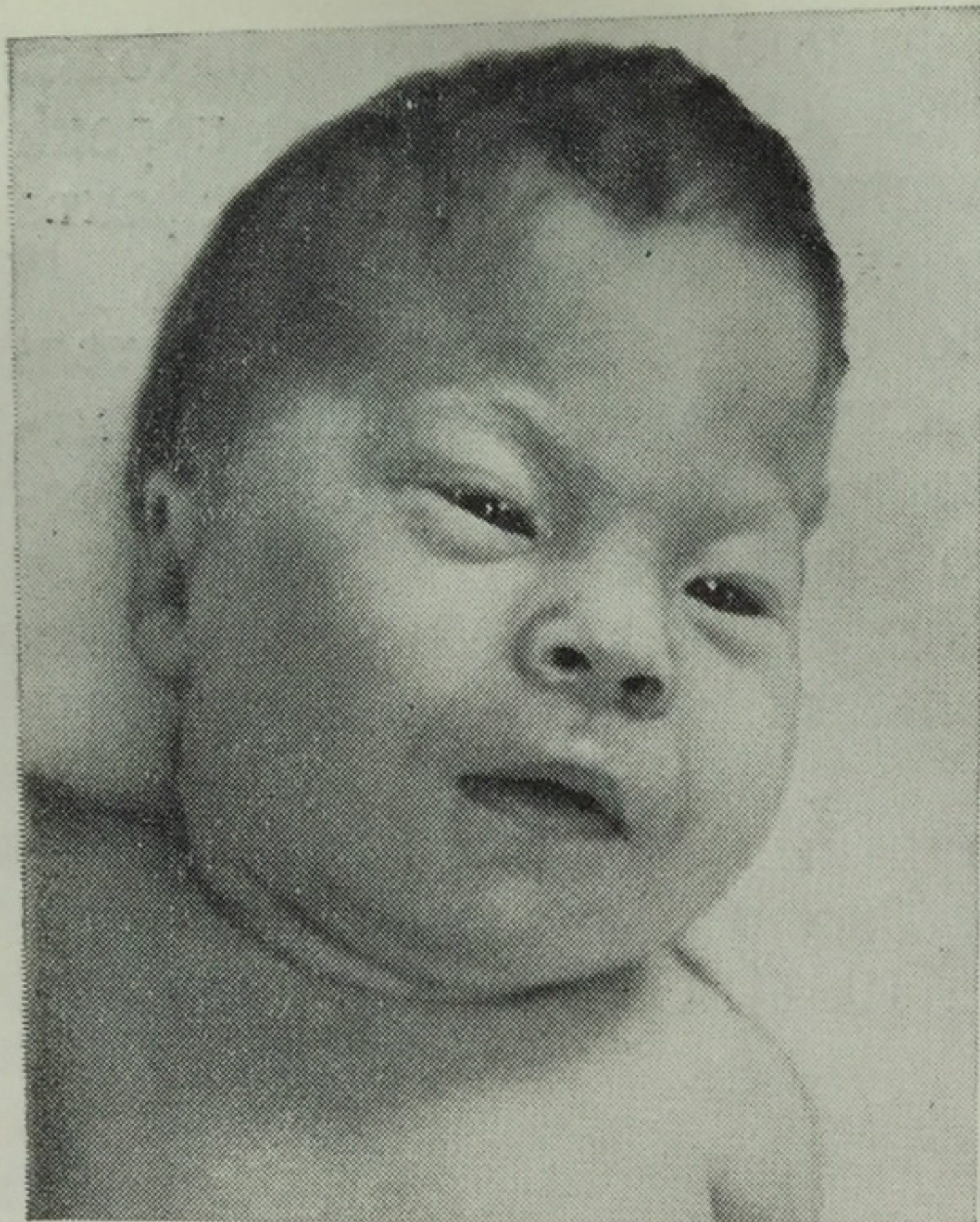


Рис. 68. Больной с моносомией 9 р.

фрагмальные, паховые грыжи и грыжи пупочного кольца. В мозгу часто находят недоразвитие мозолистого тела.

Умственная отсталость у больных соответствует дебильности или имбецильности. Больные по характеру обычно спокойные, ласковые, послушные. Это улучшает их социальную приспособляемость, так как позволяет им находиться в коллективе интеллектуально сохранных детей.

Дерматографическое обследование выявляет дистальное расположение осевого трирадиуса и увеличение числа завитков на пальцах.

При кариологическом исследовании находят укорочение короткого плеча хромосомы 9, почти всегда на уровне 9p22. Как правило, делеция бывает результатом хромосомных мутаций у родителей или, значительно реже, следствием семейных транслокаций. Опубликованные случаи кольцевых хромосом 9 по клинической картине близки к описываемому синдрому.

Прогноз для жизни зависит от наличия и выраженности пороков развития внутренних органов.

Аномалии хромосомы 10

В клинической практике встречаются два синдрома, связанных с аномалиями хромосомы 10: частичная трисомия по короткому и длинному плечам. Описаны единичные случаи частичной моносомии по короткому и длинному плечам, но небольшое количество наблюдений не позволяет пока выделить симптомокомплексы, характерные для этой хромосомной патологии.

Трисомия 10p

Первое цитологически подтвержденное наблюдение и первая попытка выделения клинического синдрома принадлежат Е. Schleiermacher и соавт. (1974), описавшим брата и сестру с частичной трисомией хромосомы 10 по короткому плечу и сходными дисплазиями. Синдром довольно редкий, опубликовано около 40 случаев.

Клиническая картина. Дети рождаются с небольшой длиной и массой тела от нормальной и даже перенесенной беременности; мальчики и девочки встречаются с одинаковой частотой.

У новорожденных часто нарушены физиологические функции: отсутствие сосательного рефлекса, остановка дыхания, а также синюшность кожных покровов, стойкая желтуха. Дети плохо набирают массу тела, гипотрофия сочетается с мышечной гипотонией.

Внешний вид больных своеобразен: череп долихоцефальный, с открытыми родничками и широкими швами, высоким лбом с выступающими лобными буграми и линией роста волос, в медиальной части язычком направленной к межбровью; узкое лицо с большими, горизонтально расположенными глазными щелями, дугообразными бровями, гипертелоризмом, широким переносьем, коротким массивным носом. Губы вывернуты внутрь (полоску слизистой оболочки почти не видно), что дало повод говорить о «черепашьем рте». У трети больных отмечается расщепление неба или верхней губы. Большие диспластические ушные раковины расположены низко; микрогнатия. У некоторых больных череп микроцефальный, монголоидный разрез глаз, встречаются микрофтальмия, колобома радужки. У большинства пациентов наблюдаются искривление позвоночника, узкие грудная клетка и таз, искривление пальцев рук или только V пальцев, косолапость. Нижние конечности постоянно в положении сгибания и отведения. Реже находят слабость связочного аппарата, грыжи, ямки на плечевых, локтевых и коленных суставах. У мальчиков может быть недоразвитие наружных половых органов.

Умственная отсталость у больных достигает, как правило, имбецильности или идиотии, и только в единичных наблюдениях описывали детей (до 1 года) без выраженной задержки в психомоторном развитии.

При соматическом обследовании диагностируют пороки сердца и сосудов (декстрапозиция, коарктация аорты), почек (поликистоз, гипоплазия уретры), желудочно-кишечного тракта; у многих больных находили гипохромную анемию и тромбоцитопению. На рентгенограммах видны ячеистые диафизы длинных костей и узкие метафизы, что нередко способствует переломам; костный возраст значительно отстает от паспортного.

Дерматоглифические признаки, как правило, неспецифичны для трисомии 10p: поперечная сгибательная складка и гипоплазия гребней, но довольно часто ладонные складки образуют треугольник, что, по мнению С. Gonzaler и соавт. (1983), является важным диагностическим признаком.

Почти во всех случаях частичная трисомия 10p унаследовалась от родителей, которые были носителями сбалансированных транслокаций. Триплицированным чаще бывает терминальный участок коротких плеч с разрывом хромосом в точке 11 [Stoll C., Willard D., 1980].

Прогноз для жизни зависит от наличия и тяжести пороков развития внутренних органов, около трети детей умирает до года; описан больной в возрасте 24 лет.

Трисомия 10q

Частичную трисомию хромосомы 10 по длинным плечам впервые обнаружили В. Dutrillaux и соавт. (1973), а год спустя J. Yunis, O. Sanchez, описав основные диагностические признаки этой аномалии, выделили ее в качестве самостоятельного клинического синдрома.

Как и трисомия 10p, данная аномалия встречается довольно редко. Больных мальчиков описано несколько больше, чем девочек.

Клиническая картина. У новорожденных от беременности нормальной продолжительности длина и масса тела значительно ниже нормы, отмечается выраженная гипотония мышц, которая со временем становится менее заметной, но никогда не исчезает полностью.

Наиболее частыми симптомами данного заболевания являются асимметричный микроцефальный череп с высоким выпуклым лбом, круглое, уплощенное лицо с тонкими изогнутыми бровями, узкими антимонголоидными глазными щелями, микрофтальмией и отечными дряблыми щеками. Нередко отмечаются гипертелоризм, блефарофимоз, катаракта, атрофия зрительных нервов, птоз и эпикант. Большие ушные раковины расположены низко. Нос короткий, спинка сжата с боков, носовая перегородка опускается ниже плоскости ноздрей; большой рот с опущенными углами и длинной выступающей вперед верхней губой без четкого фильтра; небо высокое, иногда с расщелиной, микроретрогнатия. У большинства больных обнаруживаются короткая шея, сколиоз, выраженная мышечная гипотония, слабость связочного аппарата и «разболтанность» суставов; пальцы кистей веретенообразной формы, клинодактилия V пальцев, I палец ноги молоткообразной формы, увеличен первый межпальцевый промежуток, синдактилии II—III пальцев; у мальчиков часто находят крипторхизм.

Умственная отсталость в большинстве случаев глубокая, но описаны и больные с легким интеллектуальным недоразвитием.

При соматическом обследовании часто выявляют пороки сердца (дефект межжелудочковой перегородки), почек (поликистоз и гипоплазия); другие органы поражаются значительно реже.

Дерматоглифические признаки нельзя считать опорными для диагностики трисомии 10q: встречаются поперечная ладонная складка и глубокие борозды на подошвах.

Частичная трисомия по длинным плечам почти во всех случаях передается от одного из родителей, имеющего сбалансированную транслокацию [Sanki N. et al., 1980].

Прогноз для жизни, как и при трисомии 10p, неблагоприятный, приблизительно половина больных умирает в возрасте до года, но опубликовано одно наблюдение 20-летнего больного.

Аномалии хромосомы 11

Аномалии хромосомы 11 представлены в клинике двумя синдромами: трисомией и моносомией по длинным плечам. Количество наблюдений с этой патологией пока невелико (всего около 40), поэтому их популяционная частота не установлена.

В единичных публикациях трисомий и моносомий по коротким плечам хромосомы 11 клиническая картина полиморфна, а при описании кольцевой хромосомы обычно находят симптомы, которые свойственны моносомии 11q [Consineau A. J. et al., 1983].

Первое описание частичной трисомии хромосомы 11 по длинным плечам сделали J. Tusqueus и соавт. (1972), а в качестве самостоятельного клинического синдрома выделили A. Aurias, C. Laurent (1975). Причиной трисомии 11q является транслокация у одного из родителей.

Частичную моносомию по терминальному отделу длинного плеча впервые описали P. Jacobsen и соавт. (1973), а J. L. Taillemite и соавт. (1975) опубликовали случай интерстициальной делеции длинного плеча хромосомы 11. Хотя имеются некоторые отличия в клинических проявлениях этих аномалий, большинство исследователей объединяют их в самостоятельный симптомокомплекс.

Делеция длинного плеча хромосомы 11 у большинства пациентов, как правило, является следствием хромосомной мутации в гамете одного из родителей, реже — результатом семейных транслокаций. Наиболее частой точкой разрыва при терминальных делециях становятся сегменты 11q22—23.

Больные с частичной трисомией и моносомией по длинному плечу хромосомы 11 рождаются от нормальной беременности или несколько преждевременно, имеют низкую массу (в среднем при трисомии 11q 2300 г) и небольшую длину тела. Мальчики с моносомией 11q встречаются чаще, чем девочки.

При трисомии 11q можно отметить своеобразную позу рук, напоминающую положение крыльев птицы: пальцы сжаты, предплечья согнуты и пронированы, плечи приподняты и тоже пронированы; повышенный тонус верхних конечностей сочетается с гипотонией нижних конечностей.

Фенотипические признаки синдромов трисомии и моносомии по длинному плечу хромосомы 11 приведены в табл. 10.

Умственная отсталость диагностируется у всех больных, встречается как легкая дебильность, так и идиотия; почти все дети отстают в моторном и физическом развитии.

У большинства больных находят пороки сердечно-сосудистой системы (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, стеноз аорты), почек и мочеточников, желудочно-кишечного тракта, недоразвитие мозолистого тела, спинномозговые, диафрагмальные, пупочные и паховые грыжи.

Характерных дерматоглифических изменений не выявлено.

Таблица 10. Основные фенотипические признаки аномалий хромосомы 11

Фенотипический признак	Трисомия 11q	Моносомия 11q
Микробрахицефалия	+	
Асимметрия черепа	+	+
Круглое лунообразное лицо	+	
Высокий узкий лоб		+
Горизонтально расположенные глазные щели	+	
Монголоидный разрез глаз		+
Узкие глазные щели		+
Гипертелоризм		+
Эпикант		+
Крупный нос с выступающими крыльями	+	
Широкая вдавленная спинка носа		+
Вздёрнутый кончик носа		+
Длинный четко очерченный фильтр	+	
Короткий фильтр		+
Выступающая верхняя губа	+	
Большой рот с тонкими губами		+
Высокое небо	+	+
Расщелина неба	+	
Микроглоссия		+
Микроретрогнатия	+	+
Маленькие ушные раковины		+
Большие ушные раковины	+	
Низкое расположение ушных раковин	+	+
Четкий завиток	+	
Выступающий противозавиток	+	
Выступающий противокозелок		+
Недоразвитие мочки		+
Короткая шея	+	
Узкая грудная клетка	+	
Широко расставленные соски	+	
Поза рук в виде крыльев	+	
Флексорное положение пальцев рук		+
Короткие пальцы рук		+
Искривленные V пальцы кисти		+
Косолапость	+	
Молоткообразные I пальцы стопы		+
Искривленные I пальцы стопы	+	
Радиоульнарный синостоз	+	
Дисплазия вертлужной впадины	+	
Гипогонадизм	+	+
Гипоспадия		+
Эктопия яичек		+

Прогноз для жизни зависит от выраженности пороков развития. Он более неблагоприятный для пациентов с трисомией 11q, при которой около половины детей умирают в возрасте до года из-за грубых врожденных аномалий.

Аномалии хромосомы 12

К настоящему времени известно два клинически очерченных синдрома, причиной которых является патология хромосомы 12:

синдром частичной трисомии 12p и синдром делеции короткого плеча (12p—).

Первое сообщение о частичной трисомии хромосомы 12 по короткому плечу сделали I. A. Uchida, C. C. Lin (1973), о частичной моносомии по короткому плечу — K. Mayeda и соавт. (1974). S. Armendares и соавт. (1975), а также N. C. Magnelli, E. Terman, обобщив публикации и собственные наблюдения, выделили эти хромосомные aberrации как самостоятельные клинические синдромы.

Описанных случаев еще очень мало — около 20 по каждой патологии. Частота мальчиков и девочек примерно одинакова, возраст родителей при делеции коротких плеч хромосомы 12 выше популяционного и составляет в среднем у матерей 31 год, у отцов — 34 года.

Сравнительные данные о клинической картине синдромов приводятся в табл. 11.

Следует подчеркнуть, что типичное проявление моносомии 12p — это небольшие длина и масса тела: даже взрослый мужчина может иметь рост 145 см и массу тела 45 кг.

Таблица 11. Основные фенотипические признаки аномалий хромосомы 12

Фенотипический признак	Трисомия 12p	Моносомия 12p
Умственная отсталость	+	+
Резкое физическое недоразвитие		+
Узкий микроцефальный череп		+
Высокий нависающий лоб	+	
Выступающий затылок		+
Уплощенное лицо прямоугольной формы со сдавленной средней частью	+	
Горизонтальный разрез глаз	+	
Антимонголоидный разрез глаз	+	+
Гипертелоризм	+	+
Эпикант	+	
Короткий нос		+
Длинный нос	+	
Широкое плоское переносье		+
Узкая спинка носа		
Большой рот с несколько вывернутой нижней губой	+	+
Микрогнатия	+	
Длинные ушные раковины с длинным завитком и недоразвитым противозавитком		+
Низко расположенные ушные раковины	+	
Широкие кисти с утолщенными пальцами		+
Узкие кисти с искривленными пальцами	+	
I палец стопы в состоянии разгибания	+	
Синдактилия	+	
Плоскостопие	+	
Короткая шея	+	
Низкое расположение сосков	+	+
Недоразвитие наружных половых органов		

Аномалии внутренних органов нехарактерны для моносомии 12p, тогда как при частичной трисомии 12 p находят грубые пороки развития сердца, гидронефроз, а также пупочные грыжи и атрезию анального отверстия.

Причиной трисомии 12 p является транслокация у родителей, тогда как почти все случаи делеций коротких плеч хромосомы 12 — следствие хромосомных мутаций в гаметогенезе одного из родителей.

Прогноз для жизни при каждом синдроме благоприятный, если нет грубых врожденных аномалий.

Аномалии хромосомы 13

Синдром Патау

Синонимы: трисомия хромосомы 13, D-трисомия.

К. Patau и соавт. (1960) описали девочку в возрасте 1 мес с множеством врожденных уродств, среди которых были анофтальмия, двустороннее незаращение верхней губы, полное незаращение неба и шестипалость на левой стопе. Кариологическое обследование выявило в клетках костного мозга лишнюю хромосому группы D (как показали дальнейшие исследования, добавочной оказалась хромосома 13).

В последующие 3 года было описано еще около 20 случаев подобных врожденных уродств в сочетании с трисомией D, которые стали называть синдромом Патау.

Частота синдрома среди новорожденных в среднем составляет 1:7000. Оба пола поражаются с равной частотой. В некоторых публикациях отмечается, что дети с трисомией 13 чаще рождаются у немолодых матерей [Conen P., Erkman B., 1966]. Почти в половине случаев беременность осложняется многоводием. Масса тела при рождении значительно ниже нормы (в среднем 2600 г) при нормальной продолжительности беременности; нередко отмечается асфиксия в родах.

Клиническая картина весьма типична: микроцефальный череп с низким скошенным лбом, вдавленными височными областями и дефектами кожи или костной ткани в теменно-затылочной области. Глазные щели узкие, расположены горизонтально, расстояние между ними уменьшено (гипотелоризм), почти всегда встречается глазная патология: чаще микрофтальмия или анофтальмия, реже колобомы, помутнение роговицы, циклопия. Нос плоский, широкий, с запавшим переносьем и тупым втянутым кончиком. Ушные раковины расположены очень низко, иногда на уровне рта, маленькие мочки прижаты к голове, завитки неправильной формы, козелок гипоплазирован. Неправильное развитие кортиева органа нередко обуславливает глухоту.

Одним из самых частых и демонстративных признаков синдрома являются «заячья губа» и «волчья пасть». Расщелины мо-

гут быть как двусторонними, так и односторонними; почти всегда расщепление верхней губы сопровождается расщелиной неба. Довольно часто обнаруживается микроретрогнатия; шея обычно короткая, в ряде случаев с кожной складкой.

Почти у всех детей с трисомией хромосомы 13 имеются аномалии костно-мышечной системы, чаще полидактилия и своеобразное положение кистей. Полидактилия в виде лишнего пальца с ульнарной или с радиальной стороны обнаруживается на верхних и нижних конечностях. Это может быть или нормально сформированный палец, или рудимент с одной фалангой, или только кожный придаток. Флексорное положение кистей сочетается со своеобразным расположением пальцев: II—IV согнуты, приведены к ладони и перекрыты I и V пальцами; ногти узкие, сильно изогнутые, стопы часто деформированы. У детей диагностируют пупочные и паховые грыжи, а также аномалии наружных половых органов: крипторхизм, гипоспадию, гипоплазию мошонки и полового члена у мальчиков и гипертрофию клитора и половых губ у девочек.

Поскольку большинство больных умирают в первые недели и месяцы жизни, данных о психической патологии при этом синдроме немного. У детей, проживших более 3 мес, выявляют глубокую умственную отсталость, у них резко выражено моторное недоразвитие, нередко встречается судорожный синдром.

При патологоанатомическом исследовании обнаруживается множество дефектов развития практически всех систем органов. Масса мозга уменьшена, недоразвиты или отсутствуют обонятельные тракты и луковицы (аринэнцефалия), мозг часто не разделен на полушария, отмечаются гипоплазия лобных долей и хиазмы зрительного нерва, мозжечка, агенезия мозолистого тела, гидроцефалия, дефекты вентрикулярной системы.

Почти всегда выявляют аномалии сердца и сосудов: дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородок, незаращение артериального протока, патология клапанного аппарата, стеноз легочной артерии, коарктация аорты, тетрада Фалло, иногда декстропозиция сердца.

Пороки развития почек и мочевыводящих путей регистрируют у половины больных с трисомией хромосомы 13: кистозная почка, гидронефроз, дисплазия почек, удвоение почек, почечных лоханок и мочеточников. Приблизительно с такой же частотой встречаются различные дефекты и аномалии расположения органов пищеварения: аномалии поворота кишечника, патология брыжейки, дивертикул Меккеля, кистозно-фиброзные изменения поджелудочной железы, недоразвитие долей печени. У 50% девочек находят удвоение влагалища и двурогую матку.

Дерматоглифические изменения заключаются в поперечной ладонной складке, дистальном расположении осевого трирадиуса, повышенной частоте радиальных петель и дуг в основном на I пальце руки; частота узоров на тенаре повышена, в области I пальца подошвы узоры S-образные.

Цитогенетическое обследование выявляет регулярную трисомию хромосомы 13 в 80% наблюдений. В остальных случаях отмечаются различные формы мозаицизма с участием трисомного клона, транслокации, обычного типа $t(13qDq)$. Описанные случаи частичной трисомии 13 чаще являются следствием перичентрической инверсии или сбалансированной транслокации у родителей.

Если при мозаицизме встречаются в основном те же фенотипические признаки, что и при «регулярной» трисомии, то клинические симптомы частичных трисомий хромосомы 13 могут отличаться от классического синдрома Патау в зависимости от того, какой фрагмент находится в трисомном состоянии [Bonoli E. et al., 1981].

Так, трисомия по проксимальному участку длинного плеча проявляется несколько иными аномалиями: выступающим лобным бугром и втянутыми височными костями, а для трисомии по дистальному участку длинного плеча наиболее типичны микрогнатия, микрофтальмия, колобома, «заячья губа» и «волчья пасть» [Schinzel A. et al., 1974].

Прогноз для жизни при синдроме Патау неблагоприятный, средняя продолжительность жизни 130 дней: 60% всех больных умирают в первые 3 мес после рождения, только около 10% детей живут больше года. Имеется единственное описание больной с регулярной трисомией в возрасте 19 лет [Redheendran R. et al., 1981].

Продолжительность жизни больных с частичной трисомией 13 значительно больше, чем при полной трисомии.

Синдром Орбели

Синонимы: частичная моносомия 13, синдром $13q-$.

Синдром частичной моносомии хромосомы 13 представляет собой клиническое выражение двух структурных аномалий: делеции длинного плеча ($13q-$) и кольцевой хромосомы ($13r$).

Кольцевую хромосому из группы D у человека впервые описали Н. С. Wang и соавт. (1962), а К. Р. Lele и соавт. (1963) сообщили о больном с ретинобластомой, имеющем делетированную D-хромосому.

Понадобилось около 10 лет, чтобы, обобщив опубликованные в литературе случаи и собственные наблюдения, несколько авторских коллективов пришли к заключению о клинической идентичности этих двух хромосомных аномалий [Орбели Д. И., Лурье И. В., 1970; Allderice P. W. et al., 1969, и др.].

К настоящему времени описано более 100 пациентов с частичной моносомией хромосомы 13. Мальчики и девочки встречаются с одинаковой частотой. Средний возраст родителей не отличается от популяционного. Масса тела при рождении значительно ниже обычной (в среднем 2250 г) при беременности нормальной длительности.

Клиническая картина. Для синдрома Орбели характерно сочетание микроцефалии с тригоноцефалией и явлениями краниостеноза. Лицо асимметричное, спинка носа широкая, выступающая, переходит без впадины на лобную кость («греческий профиль»); часто обнаруживаются гипертелоризм, эпикант, птоз. Из глазной патологии диагностируют микрофтальмию, колобому радужки и сетчатки, катаракту. Наиболее специфический признак — ретинобластома.

Рот небольшой, верхняя губа короткая и открывает неправильно расположенные диспластичные верхние резцы («зубы кролика»), небо высокое, подбородок маленький. Ушные раковины большие, завиток ограничен глубокой бороздой; шея короткая, иногда с крыловидной кожной складкой.

Частичная моносомия 13 сопровождается разнообразными аномалиями конечностей: неправильное расположение пальцев на кистях и стопах, синдактилии, клинодактилия V пальцев рук, аномалии ногтей, косолапость, вывих тазобедренных суставов. Наиболее характерны недоразвитие или отсутствие I пальца кисти (олигодактилия), Y-образный синостоз IV и V метакарпальных костей и отсутствие V пальца стопы.

Из аномалий половых органов диагностируют крипторхизм, гипоспадию, эписпадию, недоразвитие мошонки и полового члена. У четверти больных обнаруживается атрезия анального отверстия, значительно реже — промежностный свищ.

Интеллектуальное недоразвитие в большинстве случаев достигает имбецильности или идиотии и сопровождается резким отставанием в физическом и моторном развитии.

По данным патологоанатомических исследований, часто отмечаются различные аномалии развития ЦНС (аринэнцефалия, аплазия или гипоплазия мозжечка и мозолистого тела, гидроцефалия), а также врожденные пороки развития сердца и сосудов, почек, желудочно-кишечного тракта и позвоночника.

Дерматоглифическое обследование выявляет преобладание дуг и маленьких ульнарных петель на пальцах рук, завитки и широкие петли на I пальце стопы.

Цитогенетически синдром Орбели проявляется терминальными или интерстициальными делециями длинных плеч хромосомы 13, кольцевыми хромосомами 13 и мозаицизмом по этим аномалиям. Кольцевые хромосомы встречаются почти в 2 раза чаще, чем делеции.

Дети с выраженными пороками развития умирают, как правило, на первом году жизни. У пациентов со стертой клинической картиной прогноз значительно улучшается: описаны больные старше 40 лет.

Аномалии хромосомы 14

Патология хромосомы 14 в клинической практике встречается редко. Первое описание регулярной трисомии 14 сделали J. D. Murken и соавт. (1970), частичной трисомии по прокси-

мальному отделу длинных плеч — P. W. Allderdice и соавт. (1971). Опубликовано также несколько случаев частичных трисомий хромосомы 14 по дистальному отделу длинных плеч и частичной моносомии 14 [Sklower S. et al., 1982; Hreidars-son S. J., Stamberg J., 1983].

Два авторских коллектива [Raul O. et al., 1975; Turleau C. et al., 1975], обобщив имеющиеся публикации и собственные наблюдения, выделили частичную трисомию проксимального отдела длинных плеч хромосомы 14 в самостоятельный клинический синдром.

Популяционная частота аномалии до настоящего времени неизвестна, синдром встречается с одинаковой частотой у мальчиков и девочек.

Клиническая картина. Дети с трисомией проксимального отдела длинных плеч хромосомы 14 рождаются с небольшой массой тела (в среднем 2500 г).

Череп нормальной формы и размеров или микроцефальный, глазные щели небольшие, узкие, отмечаются микрофтальмия, птоз, гипертелоризм, эпикант, выступающий нос с широкой спинкой и иногда с загнутым кончиком. Рот своеобразной формы: верхняя губа длинная, со сглаженным фильтром изгибается в виде дуги и как бы охватывает дугообразную нижнюю губу, слизистая оболочка губ почти не видна, углы рта закруглены и опущены, часто обнаруживаются расщелина неба и микрогнатия. Шея короткая, нередко с кожной складкой и низкой линией роста волос. Почти всегда находят патологию костно-мышечной системы: неправильное положение ребер, искривление позвоночника, нарушение осанки; часто отмечаются грыжи, аномалии расположения пальцев рук и ног, недоразвитие лучевой кости, вывихи тазобедренных суставов, косолапость. Дефекты развития внутренних органов встречаются редко, за исключением пороков сердца.

В большинстве случаев частичной трисомии по проксимальному отделу длинных плеч хромосомы 14 диагностируются глубокая умственная отсталость, выраженная задержка физического и моторного развития.

При цитологическом обследовании чаще находят лишнюю хромосому 14 с делетированными длинными плечами, реже — транслокационный вариант синдрома; причиной аномалий почти у всех больных является транслокация у одного из родителей.

Прогноз для жизни относительно благоприятный, как правило, рано умирают только дети с грубыми пороками сердца.

У больных с полной трисомией хромосомы 14 обнаруживаются многие фенотипические признаки частичной трисомии хромосомы 14 по проксимальному отделу длинных плеч, такие как небольшая масса тела при рождении (2500 г и меньше), микроцефальный череп, аномалии глазных щелей, эпикант, гипертелоризм, низкое расположение недоразвитых маленьких ушных раковин, недоразвитие носа, длинная изогнутая верхняя губа,

своеобразная форма рта, аномалии расположения пальцев, выраженное психомоторное недоразвитие.

Кроме регулярной трисомии, существуют транслокационный и мозаичный варианты аномалии.

Смертность при трисомии хромосомы 14 очень высокая. По мнению А. Bowe (1975), из всех трисомий группы D эта аномалия наиболее часто становится причиной спонтанных аборт.

Аномалии хромосомы 15

Патология хромосомы 15 встречается главным образом в виде частичных трисомий по длинным плечам. Первое сообщение о частичной трисомии 15 сделали G. S. Webb и соавт. (1971), Y. Castel и соавт. (1978), обобщив 14 имеющихся публикаций и собственное наблюдение, выделили трисомию проксимального отдела хромосомы 15 в качестве самостоятельного клинического синдрома.

К настоящему времени описано более 50 больных с частичными трисомиями по проксимальному и дистальному отделам длинных плеч хромосомы 15. Девочки с этой патологией рождаются несколько чаще, чем мальчики, масса тела при рождении близка к нормальной.

Симптомы, часто встречающиеся при частичных трисомиях хромосомы 15, приведены в табл. 12. Наиболее типично для трисомии проксимального отдела овальное лицо с высоко расположенными скулами, глубоко посаженными глазами, крупным уплощенным носом и полными щеками. Грубой патологии внутренних органов обычно не выявляется.

Таблица 12. Основные фенотипические признаки частичных трисомий длинного плеча хромосомы 15

Фенотипический признак	Трисомия проксимального отдела	Трисомия дистального отдела
Умственная отсталость	+	+
Микроцефалия	+	
Овальное лицо	+	+
Асимметричное лицо		
Высоко расположенные скуловые кости	+	+
Крупный нос	+	
Уплощенная спинка носа	+	
Полные щеки	+	
Энофтальм	+	+
Микрофтальмия		+
Антимонголоидный разрез глаз	+	
Косоглазие	+	+
Низко расположенные ушные раковины		+
Длинная верхняя губа	+	
Высокое небо	+	
Короткие толстые пальцы	+	
Косолапость		+
Сколиоз		

Умственная отсталость от дебильности до идиотии диагностируется у всех больных. При трисомии проксимального отдела интеллектуальное недоразвитие, как правило, осложняется двигательной расторможенностью, что затрудняет адаптацию пациентов в детском коллективе. У этих больных нередко бывают судорожные припадки и нарушение мышечного тонуса.

Цитогенетически трисомия проксимального отдела длинного плеча представляет собой хромосому 15 с делетированным длинным плечом как в «свободном» виде — кариотип — 47, +del (15)(q21), так и в виде транслокации. Описано также несколько случаев мозаицизма [Anneren G., Gustavson K.-H., 1982].

Прогноз для жизни при частичных трисомиях хромосомы 15 благоприятный.

В литературе имеются описания различных аномалий хромосомы 15 у больных с диагнозом синдрома Прадера — Вилли. Как правило, хромосомные перестройки касаются длинных плеч. Это заставило большую группу исследователей [Ledbetter D. H. et al., 1982] провести цитогенетическое обследование 40 пациентов с синдромом Прадера — Вилли, а также их сибсов и родителей. У половины больных обнаружена интерстициальная делеция небольшого участка длинного плеча хромосомы 15 (зона 11—13 или только зона 11). Авторы предполагают, что одной из причин возникновения синдрома Прадера — Вилли является указанная выше хромосомная патология. Это подтверждается и рядом других исследований.

Аномалии хромосомы 16

В клинической цитогенетике довольно редко встречаются аномалии хромосомы 16, а фенотипические проявления этих нарушений полиморфны. Тем не менее имеющиеся публикации позволяют предположить симптомокомплекс, характерный для частичной трисомии 16 по длинному плечу. На основании изучения 7 опубликованных случаев и собственного наблюдения А. Гагаи (1980) выделяет симптомы, чаще всего встречающиеся при трисомии 16q: плоское лицо с высоким лбом, блефарофимоз, гипертелоризм, нос с широкой спинкой и большими ноздрями, низкое расположение диспластичных ушных раковин, короткая шея, контрактуры суставов, недоразвитие наружных половых органов, грыжи и врожденные пороки развития внутренних органов, которые приводят к смерти в раннем детстве. Сведений об интеллекте нет. Причиной аномалии является, как правило, сбалансированная транслокация у одного из родителей.

Аномалии хромосомы 17

Из немногочисленных публикаций, касающихся аномалий хромосомы 17, в качестве предполагаемых клинических синдромов выделяются частичные трисомии по длинным и коротким плечам [Gallien J. U. et al., 1981; Rethoré M.-O. et al., 1983].

При трисомии 17q обнаруживаются следующие фенотипические признаки: микроцефальный череп с дефектами костной ткани, плоское переносье, микрофтальмия, колобома, высокое небо, низко расположенные маленькие ушные раковины, короткая шея с кожной складкой, широко расставленные соски, полидактилия и гипоплазия ногтей на стопах, другая множественная костная патология, недоразвитие наружных половых органов, грыжи.

Достоверных данных об интеллектуальном развитии нет из-за ранней смерти пациентов.

При патологоанатомическом исследовании находят пороки развития головного мозга, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта (в том числе довольно редко встречающиеся при других хромосомных аномалиях дивертикул Меккеля и болезнь Гиршпрунга), мочеполовой системы (поликистоз и гипоплазия почек, недоразвитие матки и влагалища), спленомегалию, увеличение щитовидной железы.

Частичная трисомия по коротким плечам сопровождается резкой задержкой умственного и физического развития, выраженной мышечной гипотонией. Череп долихоцефальный, с выступающей срединной частью лба, антимонголоидный разрез глаз, косоглазие, частичная атрофия радужки. Ушные раковины расположены ниже обычного. При этой аномалии отсутствует 12-я пара ребер и своеобразно расположены пальцы кисти: I—IV пальцы приведены к ладони, а V выпрямлен и отведен. Патология ЦНС включает недоразвитие мозжечка и мозолистого тела.

Частичные трисомии хромосомы 17 связаны с транслокациями у родителей.

Аномалии хромосомы 18

Синдром Эдвардса

Синоним: трисомия 18.

Трисомию по группе E впервые описали J. Edwards и соавт. (1960) при цитогенетическом обследовании девочки с множественными врожденными уродствами. Хромосомный анализ обнаружил лишнюю хромосому из группы E, которую сначала принимали за хромосому 17. Однако дальнейшие исследования показали, что подобный симптомокомплекс встречается при трисомии 18 [Taylor A., 1968; Berger R., 1972].

Частота синдрома среди новорожденных в среднем составляет 1 : 7000; девочки поражаются в 3 с лишним раза чаще, чем мальчики. Объясняют этот факт по-разному. И. В. Лурье, Г. И. Лазюк (1972) высказывают предположение о стабилизирующем действии X-хромосомы при абберрациях пары 18, тогда как зиготы с трисомией 18, имеющие мужской генотип, элиминируются. Возможно также более частое оплодотворение яйцеклетки с лишней хромосомой 18 сперматозоидом, несущим

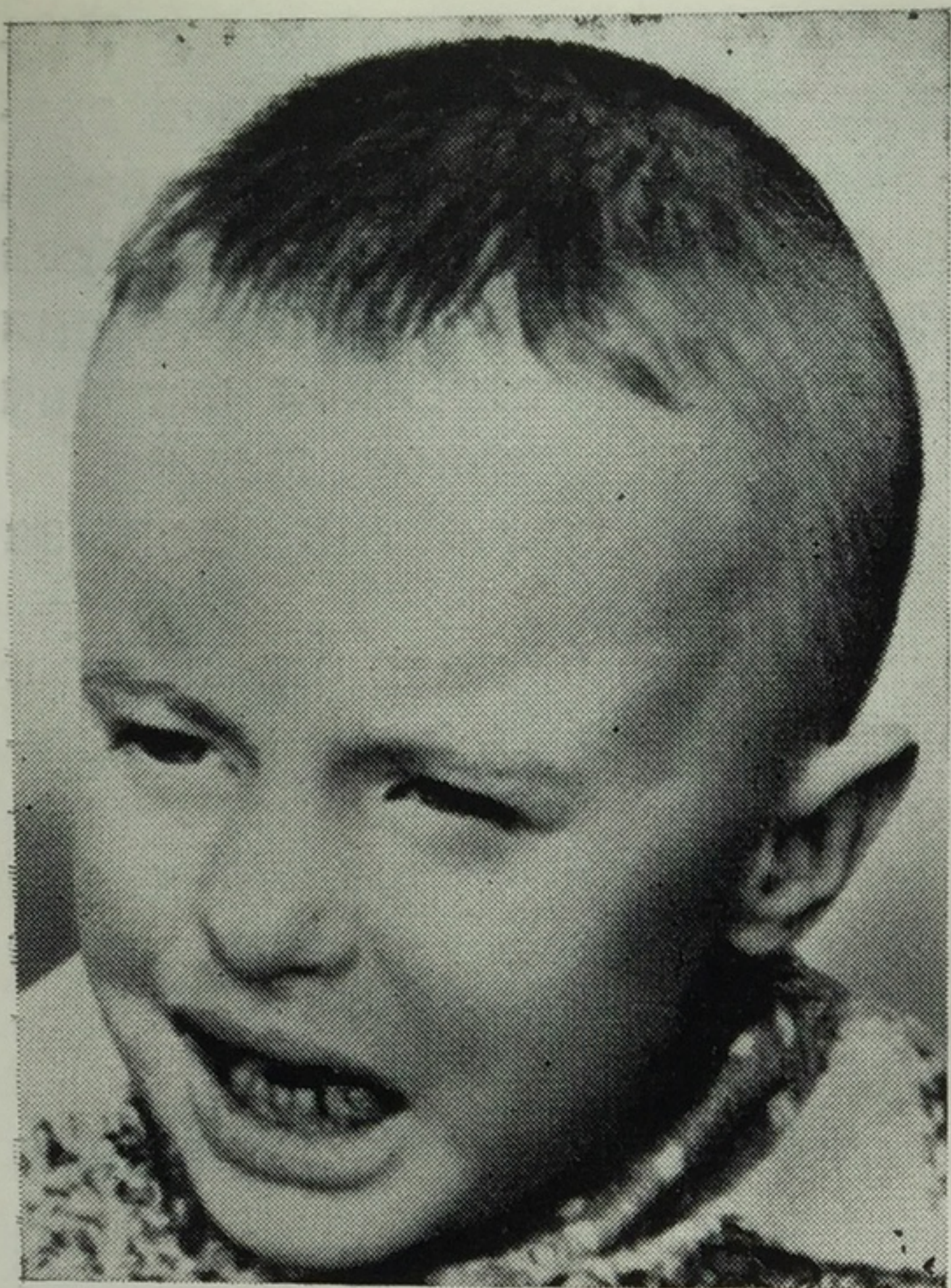


Рис. 69. Синдром Эдвардса (мозаичный вариант). Выраженное слабоумие. Ребенок 9 лет.

гидроцефалия. Надглазничные валики сглажены, глазные щели узкие, наблюдаются эпикант, гипертелоризм, птоз, часто встречается различная глазная патология: микрофтальмия, колобома, катаракта. Переносье вдавлено, но спинка носа тонкая, выступающая. Ушные раковины расположены очень низко, почти на уровне углов рта, часто отсутствуют мочка и козелок, недоразвиты завиток и противозавиток. Нижняя челюсть маленькая, скошена назад (микроретрогнатия). Рот маленький, треугольной формы с короткой верхней губой; небо высокое, иногда с расщелиной, шея короткая, нередко с крыловидной складкой.

Почти всегда можно обнаружить различные аномалии опорно-двигательного аппарата: грудная клетка расширена, грудина укорочена, таз узкий; конечности деформированы, ограничена подвижность в тазобедренных суставах, описаны вывихи бедра. Кисти и пальцы короткие, V пальцы искривлены, гипоплазированный I палец кисти расположен дистально, тенар сглажен. Пальцы сжаты в кулак по типу «флексорной аномалии»: II и V пальцы расположены сверху и прикрывают прижатые к ладони III и IV пальцы; I палец стопы короткий и широкий, находится в положении дорсальной флексии, имеется синдактилия II и III пальцев. Типична для трисомии 18 форма стопы в виде «качалки»; встречается косолапость.

Часто диагностируют общую мышечную гипотонию, расхождение прямых мышц живота, пупочные или паховые грыжи.

Соски гипопластичны, расстояние между ними увеличено. Нередко встречаются крипторхизм, гипоспадия у мальчиков

X-хромосому. Средний возраст матерей $32\frac{1}{2}$ года, отцов — 35 лет, что достоверно выше популяционного.

Клиническая картина. Длительность беременности превышает нормальную (в среднем 42 нед), диагностируют слабую активность плода, многоводие; плацента малых размеров, часто обнаруживается только одна пупочная артерия; многие дети рождаются в асфиксии, с очень низкой массой тела (в среднем 2200 г) и резкой гипотрофией.

Фенотипические проявления синдрома Эдвардса довольно характерны. Череп долихоцефальный, сдавленный с боков, с низким лбом и широким выступающим затылком; иногда встречается микроцефалия или

и гипертрофия клитора у девочек.

Во всех случаях синдрома Эдвардса интеллектуальный дефект соответствует олигофрении в степени идиотии или глубокой имбецильности и только в единичных описаниях мозаичного варианта трисомии 18 умственное недоразвитие менее грубое (рис. 69). Нередко у больных развивается судорожный синдром.

Дерматоглифическая картина при синдроме Эдвардса имеет несколько отличительных признаков, на которые можно опираться при диагностике. Наибо-

лее типична большая частота дуг на подушечках пальцев рук (примерно в 10 раз выше, чем в популяции). Нередко отсутствует дистальная сгибательная складка на пальцах, у трети больных обнаруживается поперечная ладонная борозда, гребневой счет увеличен, ссевой трирадиус обычно расположен дистально.

Как и при синдроме Патау, на аутопсии находят большое количество пороков развития почти всех органов и систем. С различной частотой встречаются аномалии ЦНС, чаще всего это аплазия или гипоплазия мозолистого тела, гипоплазия мозжечка, атрофия мозговых извилин. Почти 95% пациентов с синдромом Эдвардса имеют пороки сердца и крупных сосудов. Среди них наиболее часты дефект межжелудочковой перегородки и незаращение артериального протока, реже — патология клапанного аппарата, дефект межпредсердной перегородки, коарктация аорты.

Около половины всех случаев трисомии 18 сопровождаются врожденными аномалиями органов пищеварения. К ним относятся нарушение расположения кишечника, дивертикул Меккеля, атрезия пищевода или заднего прохода, добавочные доли поджелудочной железы.

С такой же частотой наблюдаются пороки развития мочеполовой системы — дольчатая или подковообразная почка, дупликация мочеточников, гипоплазия яичников.

При цитогенетическом обследовании в 80% случаев находят регулярную трисомию 18 (рис. 70), у 10% больных — мозаицизм. Описаны случаи транслокационного варианта, двойной анеуплодии типа 48, XXУ, +18, а также другие формы мозаицизма с участием трисомного по хромосоме 18 клона. Вопрос об участке



Рис. 70. Синдром Эдвардса. Кариотип. Стрелкой указана патология хромосомы.

хромосомы 18, ответственном за формирование фенотипа синдрома Эдвардса, до настоящего времени не решен [Mücke J. et al., 1982].

Прогноз для жизни неблагоприятный, средняя продолжительность жизни мальчиков 2—3 мес, девочек — 10 мес, 30% больных умирают в течение первого месяца жизни, до года доживает лишь 10% больных [Weber W., 1967]. При мозаичных вариантах прогноз для жизни несколько лучше. Описаны больные в возрасте 19 лет и старше.

Синдром де Груши

Синонимы: синдром делеции короткого плеча хромосомы 18, синдром 18p—, моносомия 18p.

Первую делецию аутосом у человека, делецию короткого плеча хромосомы 18, описали J. de Grouchy и соавт. (1963) у 6-летнего мальчика с глубокой умственной отсталостью и рядом дисплазий. К настоящему времени опубликовано более 100 наблюдений, среди которых девочек в 1½ раза больше, чем мальчиков. Средний возраст матерей 32 года, отцов — 36 лет, что значительно выше, чем в популяции.

Клиническая картина. От беременности нормальной длительности дети рождаются с небольшой массой тела (в среднем 2800 г). Больные маленького роста, с микроцефальным черепом, круглым лицом и очагами облысения на голове. Глазные щели горизонтальные, широкое переносье, часто бывают гипертелоризм, эпикант, птоз или косоглазие. Верхняя губа короткая и выступает вперед, в форме «полицейской фуражки». Подбородок, выступающий у некоторых новорожденных, с возрастом приходит к норме. Зубы почти всегда кариозные, нередко отсутствуют латеральные резцы, описано несколько больных с одним центральным резцом на верхней челюсти [Dolan L. H. et al., 1981]. Уши большие, оттопыренные, деформированные, с недоразвитым противозавитком, расположены низко и отодвинуты назад. Шея короткая, иногда с крыловидной складкой и низким ростом волос (рис. 71—73). Грудная клетка укорочена, воронкообразная, соски широко расставлены; диастаз прямых мышц живота, пупочные и паховые грыжи свидетельствуют о мышечной гипотонии. Кисти широкие и короткие, концевые фаланги сужены, отмечаются клинодактилия V пальцев, синдактилия пальцев ног и деформация стоп. Отечность тыльной поверхности кистей и *cubitus valgus* дополняют общую картину и делают ее похожей на фенотип при синдроме Шерешевского — Тернера. У мальчиков находят эктопию яичек, гипоспадию, недоразвитие полового члена.

Практически во всех случаях обнаруживается умственная отсталость от легкой дебильности до идиотии. Почти все дети отстают в моторном и физическом развитии, в ряде случаев отмечается судорожный синдром. Для этой патологии типичны

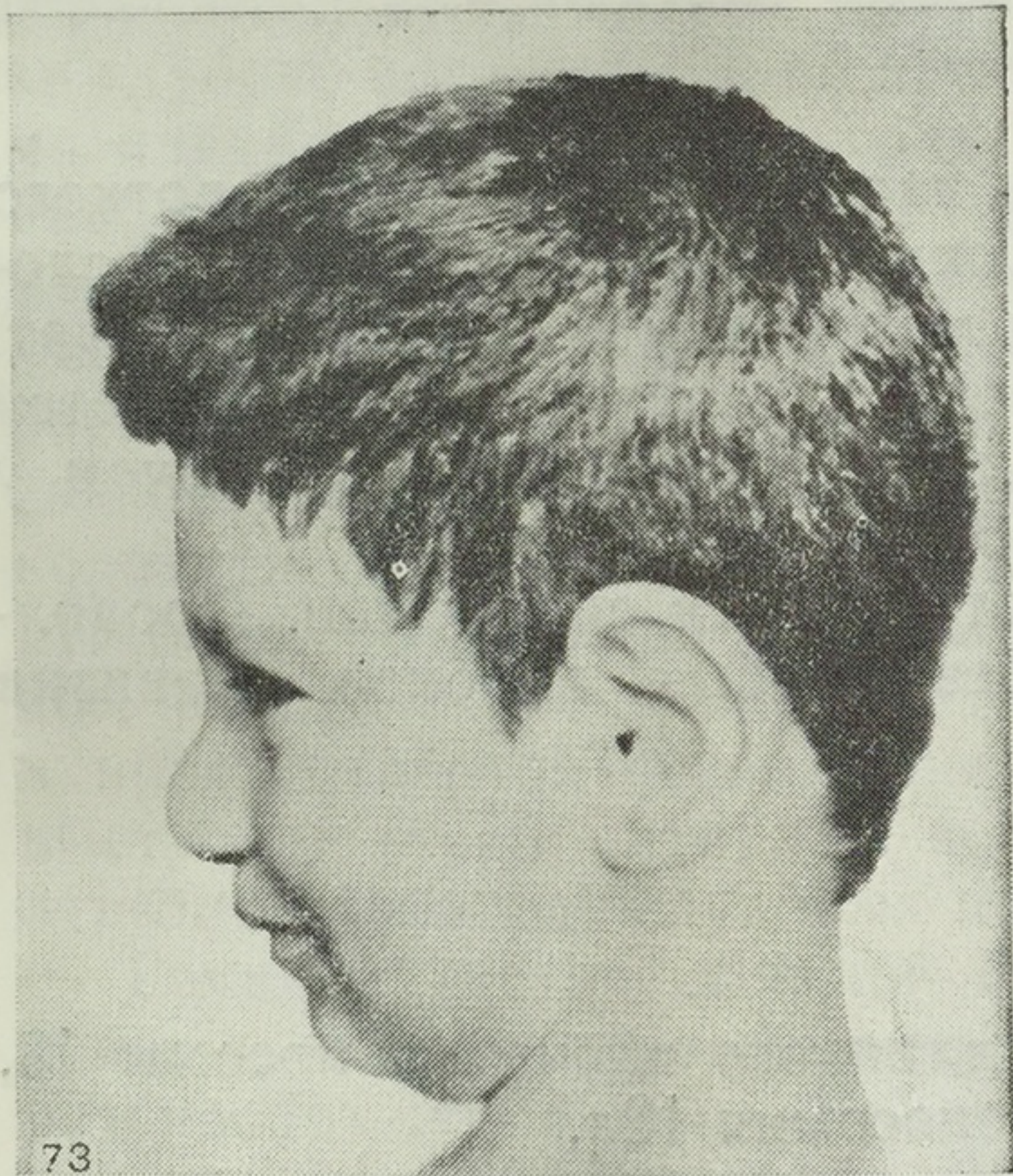
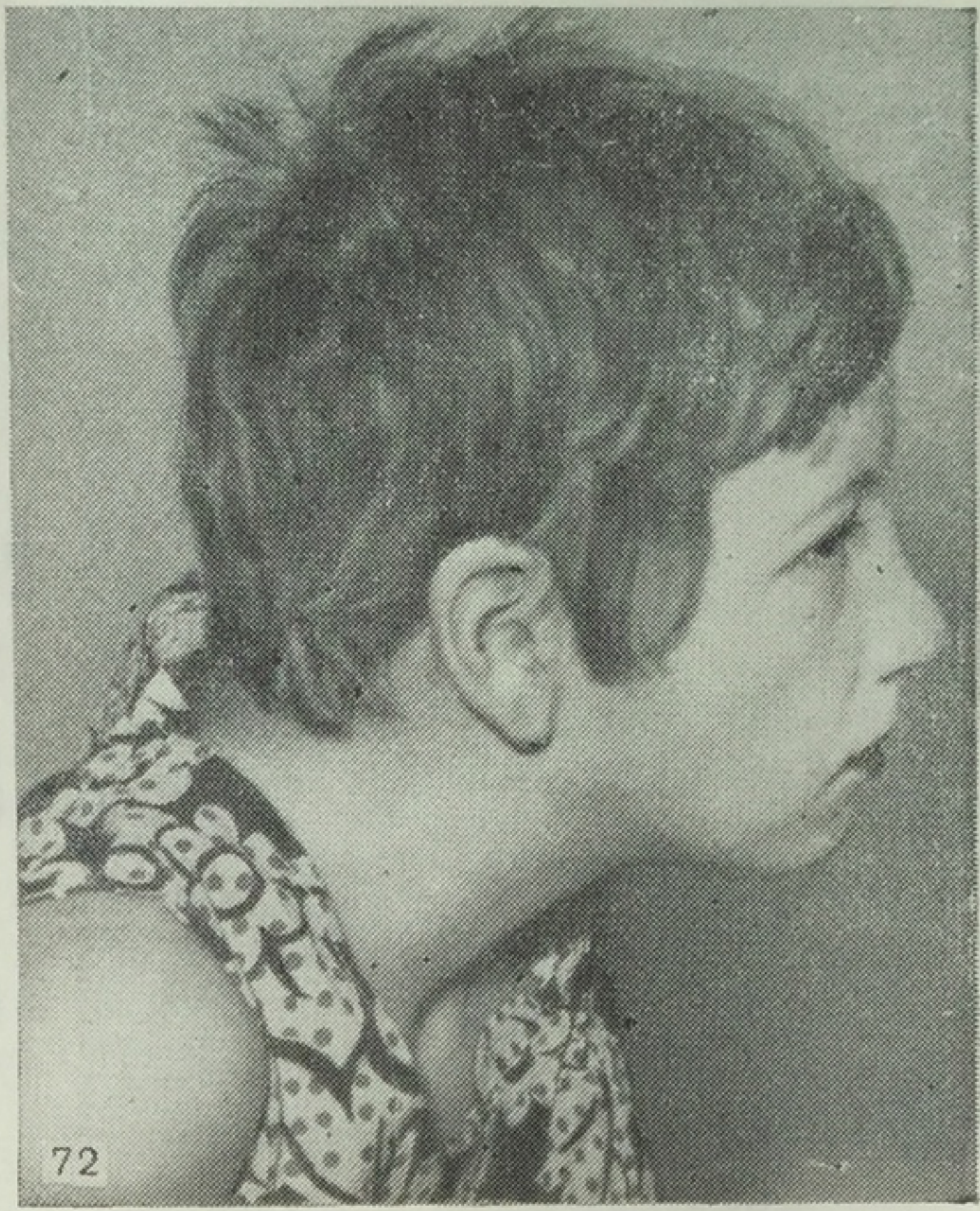
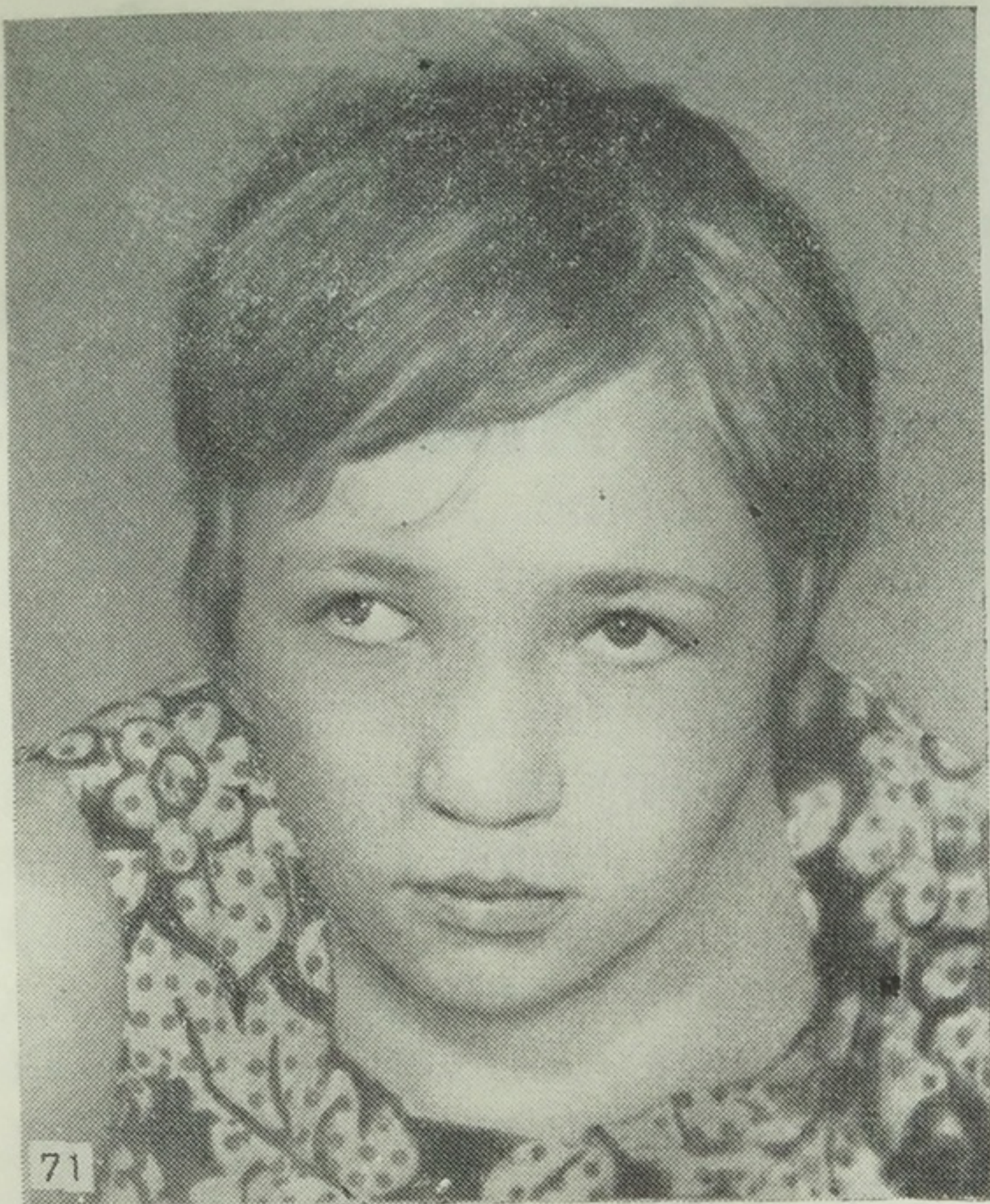


Рис. 71. Синдром де Груши (18р—).

Рис. 72. Профиль лица ребенка с синдромом де Груши.

Рис. 73. Профиль лица с синдромом де Груши.

гипомимия и более выраженные нарушения экспрессивной речи по сравнению с глубиной интеллектуального дефекта. Такую диссоциацию М. Г. Блюмина, О. А. Подугольников (1969) объясняют сочетанием дизартрии с грубым недоразвитием корковой моторной функции речи.

Диагностируют различные аномалии развития почти всех внутренних органов и систем, встречающиеся при других хромосомных нарушениях. У 15% больных пороки развития несовместимы с жизнью — цебоцефалия, циклопия, аринэнцефалия, слияние лобных долей или больших полушарий.

У некоторых больных описаны аутоиммунные заболевания щитовидной железы, в том числе тиреотоксикоз [Jones K. L., Carey D. E., 1982].



Рис. 74. Синдром де Груши. Метафазная пластинка и кариотип. Стрелкой указана патология хромосомы.

Синдром связан с полной или частичной делецией короткого плеча хромосомы 18 (рис. 74); опубликованы случаи транслокационного варианта синдрома и мозаицизма. I. Uchida и соавт. (1965) описывают семью, в которой у матери и двоих ее детей обнаружена делеция короткого плеча хромосомы 18, причем у матери был мозаицизм (46, XX/46, XX, 18p—).

Прогноз для жизни зависит от тяжести симптомов. Продолжительность жизни больных без грубых пороков развития обычная.

Синдром Лежена

Синонимы: синдром делеции длинного плеча хромосомы 18, синдром 18q—, моносомия 18q.

Делеция длинного плеча хромосомы 18 первыми описали J. de Grouchy и соавт. (1964) у годовалой девочки с задержкой умственного и физического развития, черепно-лицевыми дисплазиями и некоторыми другими аномалиями развития. В течение 2 лет было опубликовано еще несколько наблюдений; обобщив их, J. Leujeune и соавт. (1966) пришли к выводу, что сходство фенотипических признаков позволяет выделить эту форму хромосомной патологии в отдельный клинический синдром. По данным И. В. Лурье, Г. И. Лазюка (1972), частота частичных моносомий хромосомы 18 (18p— и 18q—) равна приблизительно 1 : 60 000 новорожденных.

Мальчики с синдромом Лежена рождаются в 1½ раза реже, чем девочки, средняя масса и длина тела новорожденных несколько ниже популяционных величин (2900 г, 48 см). Возраст

родителей не влияет на возникновение данной хромосомной аномалии.

Клиническая картина. У новорожденных с делецией длинного плеча хромосомы 18 отмечается выраженная гипотония: дети лежат на спине в «позе лягушки», нижние конечности согнуты, ротированы кнаружи и максимально отведены. Больные низкого роста (редко больше 150 см), череп микроцефальный, уплощенное лицо со своеобразной дисплазией средней части (средняя треть лица укорочена и втянута, подбородок выступает). Глазные щели горизонтальные, глазные яблоки глубоко посажены, и во время плача образуется треугольник, ограниченный бровями. Реже встречаются эпикант, колобомы, косоглазие, птоз, нистагм, атрофия зрительных нервов, амблиопия. Нос обычной формы, небольшой, ноздри большие, расположены косо (наружный край выше внутреннего). Нависающие крылья носа делают ноздри треугольными. Верхняя губа короткая, дугообразная и несколько вывернута кнаружи. Углы рта опущены, нижняя губа выступает («рот карпа»); небо высокое, иногда с расщелиной. Ушные раковины глубокие, завиток и противозавиток ограничены глубокой выемкой, антикозелок выступает («уши сатира»), довольно часто бывает сужение или атрезия наружных слуховых проходов (рис. 75).



Рис. 75. Синдром Лежена (18q—). Ребенок 6 лет.

Грудная клетка обычной формы, но соски широко расставлены и есть субакромиальные ямки. Пальцы рук длинные, веретенообразной формы, I палец руки расположен проксимально, клиндактилия V пальцев. В области локтевого и коленного суставов, а также на тыльной поверхности кисти можно видеть небольшие углубления; I палец стопы широкий, нередко расположен неправильно, отмечаются синдактилии и аномалии ногтей пальцев ног [Qazi O. H. et al., 1980].

Наружные половые органы почти всегда недоразвиты. У мальчиков обнаруживаются эктопия яичек, гипоплазия мошонки, гипоспадия, маленький половой член, а у девочек — гипотрофия или атрофия малых половых губ.

Приблизительно у трети больных имеются различные пороки сердца; описаны аномалии развития ЦНС, желудочно-кишечного тракта, почек.

Умственная отсталость выражена в различной степени: у половины больных диагностируют имбецильность и идиотию, у чет-

верти — глубокую и умеренную дебильность и у четверти больных обнаруживают легкую дебильность, пограничную умственную отсталость и даже нормальный интеллект. Некоторые авторы наряду с интеллектуальным снижением наблюдали у детей патологию поведения. Речевые нарушения вплоть до полного отсутствия речи встречаются у больных очень часто, возможна также глухота. В ряде случаев описывают судорожные припадки. Многие авторы в качестве особенности синдрома отмечают низкий, хриплый («пропитой») голос.

Характерным дерматоглифическим признаком является повышенное число завитков на пальцах рук; кроме того, можно отметить более поперечное направление главных ладонных линий и чаще обычного встречается поперечная ладонная складка.

Синдром Лежена связан с делецией длинного плеча хромосомы 18. Происходит это, как правило, вследствие мутации в гаметогенезе одного из родителей и значительно реже — в соматических клетках. Приблизительно в 10% случаев делеция является результатом сбалансированных реципрокных транслокаций или перичентрических инверсий у одного из родителей.

Прогноз для жизни относительно благоприятный и зависит от тяжести пороков развития. Описаны больные старше 60 лет.

Клиническая картина поражения при кольцевой хромосоме 18, описанной впервые Н. С. Wang и соавт. (1962), не имеет специфических черт и ассоциирует фенотипические признаки синдрома делеции как короткого, так и длинного плеча хромосомы 18.

Аномалии хромосомы 19

Известно всего несколько случаев частичной трисомии хромосомы 19 по длинному плечу. Эту патологию впервые описали М. Lange, О. S. Alfi в 1976 г., обследуя двух детей, у которых мать оказалась носителем транслокации $t(19; 22)(q13; p13)$.

Дети с трисомией 19q рождаются с малой массой и длиной тела. Череп брахимикроцефальный, плоское лицо с небольшим носом, слегка «проваленным» переносьем и выступающим межбровьем; антимонголоидный разрез глаз, гипертелоризм, птоз. Рот с опущенными углами напоминает рыбий. У двух sibсов найдено расщепление твердого неба; уши большие, с увеличенной мочкой и завитком; шея короткая, с кожной складкой. Грудная клетка расширена в верхнем отделе (щитообразная или бочкообразная), соски широко расставлены. У девочек отмечается крестцовая впадина. Пальцы кистей и стоп короткие и толстые, V пальцы кистей искривлены. В одном случае обнаружено раздвоение I пальца кисти. У мальчиков диагностируют гипоспадию и гипоплазию яичек.

Умственная отсталость постоянна. Как правило, она сочетается с задержкой физического развития; встречаются судорожные припадки и мышечная гипотония [Schmid W., 1979].

Находят врожденные пороки сердца, бронхиального дерева, печени и желчного пузыря, кишечника, почек.

Прогноз для жизни относительно благоприятный и зависит от выраженности врожденных пороков внутренних органов.

Аномалии хромосомы 20

Трисомия 20p

Первое описание частичной трисомии по короткому плечу хромосомы 20 сделали I. Subrt, V. Brychnae в 1974 г., наблюдая 5-летнего мальчика с легким снижением интеллекта, у которого масса тела при рождении составляла 4300 г, длина — 54 см.

Клиническая картина. У пациентов с трисомией 20p (их описано к настоящему времени более 20) выделяют ряд признаков, часто встречающихся при этой хромосомной патологии. Масса тела у большинства новорожденных небольшая (в среднем 2900 г). Лицо удлиненное, округлое, с монголоидным разрезом глаз и эпикантом. Короткий нос с большими крыльями несильно загнут книзу. Отмечаются длинный фильтр, нередко расщепление язычка, микрогнатия. Диспластичные ушные раковины с крупными мочками расположены низко.

Грудная клетка укорочена в вертикальном направлении, асимметричная, соски широко расставлены. У некоторых больных обнаруживаются грыжи, двусторонний вывих бедер, спастическая диплегия. У нескольких больных диагностирована патология сердечно-сосудистой системы — незаращение артериального протока, тетрада Фалло [Delicado A. et al., 1981].

Интеллектуальное недоразвитие у детей с частичной трисомией хромосомы 20 в описанных случаях определялось от легкой дебильности (как в первом наблюдении) до олигофрении в степени идиотии.

Причиной частичной трисомии по короткому плечу хромосомы 20 почти во всех случаях были транслокации у родителей.

Описан больной, у которого фенотипически нормальная мать имела мозаицизм 46, XX/46, XX, 20p+. У 30% лимфоцитов был аномальный кариотип [Chen H. et al., 1983].

Прогноз для жизни относительно благоприятный.

Аномалии хромосомы 21

Болезнь Дауна

Синонимы: синдром трисомии хромосомы 21, монголизм.

В 1866 г. английский врач Langdon Down выделил группу больных с умственной отсталостью и своеобразными соматическими аномалиями, назвав заболевание «монголоидной идиотией».

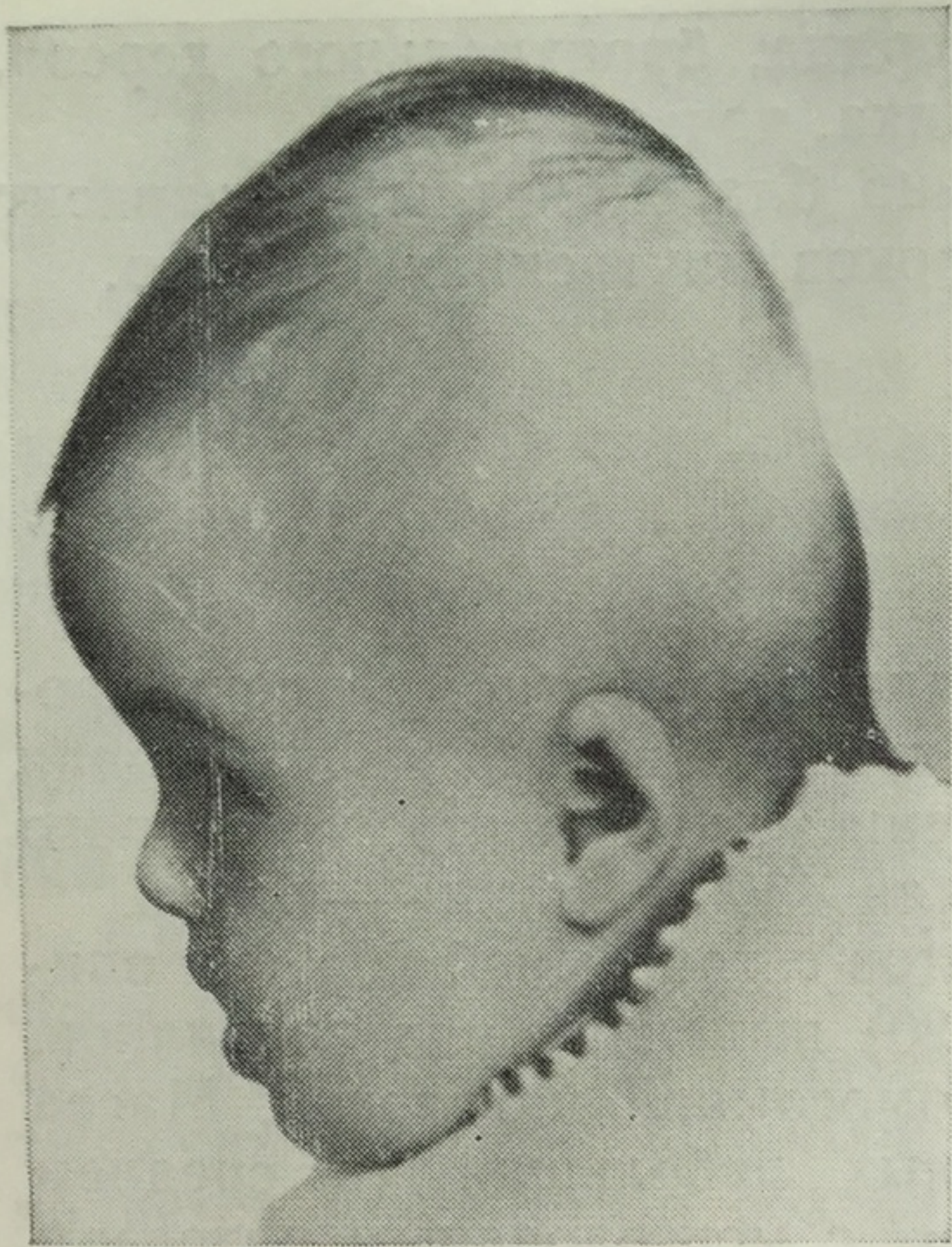


Рис. 76. Болезнь Дауна. Уплотнение лица и затылка.

Однако еще в 1846 г. Seguin описывал пациентов с такими же клиническими признаками, называя болезнь «чешуйчатой идиотией» из-за сухости кожи. Причина заболевания была установлена почти через 100 лет после выделения Дауном самостоятельной нозологической формы, когда J. Lejeune и соавт. (1959) обнаружили у этих больных лишнюю хромосому из группы G — хромосому 21.

Трисомия 21 является самой частой хромосомной патологией у человека. Частота болезни Дауна среди новорожденных составляет 1:650 (по данным разных авторов, от 1:290 до 1:1950), в популяции 1:4000. Среди больных олигофренией болезнь Дауна — са-

мая частая нозологически самостоятельная форма, она составляет около 10%.

Клиническая картина. Беременность, от которой рождаются больные, нередко сопровождается токсикозом, угрозой выкидыша и другими осложнениями. У матерей больных бывает неблагоприятный акушерский анамнез (выкидыши, мертворождения). Средняя продолжительность беременности несколько меньше нормальной. Больные рождаются часто с уменьшенной массой (в среднем 2900 г) и длиной тела; окружность головы в 40% случаев не достигает 32 см.

Статические и речевые функции у детей с болезнью Дауна развиваются с задержкой: держать голову они начинают в среднем с 4—5 мес, сидеть — в 8—9 мес, ходить — к 2 годам, первые слова произносят в 1½—2 года, фразовая речь начинается с 4—5 лет.

Диагностика болезни Дауна уже у новорожденного в большинстве случаев не вызывает затруднений. Эти больные настолько похожи друг на друга, что говорят не о диагностике, а об «узнавании» этой хромосомной аномалии [König K., 1959, и др.].

По данным разных авторов [Редькин Ю. В., 1981; Rett A., 1972], при болезни Дауна встречается от 9 до 29 соматических аномалий. Чаше при этом синдроме имеются брахицефальный череп со сглаженным затылком и уплощенным лицом (рис. 76), косой разрез глаз (наружный угол выше внутреннего), эпикант, пятна Брушфильда (светлые пятна на радужке), гипертелоризм, расширенное и уплощенное переносье. Маленькие недоразвитые

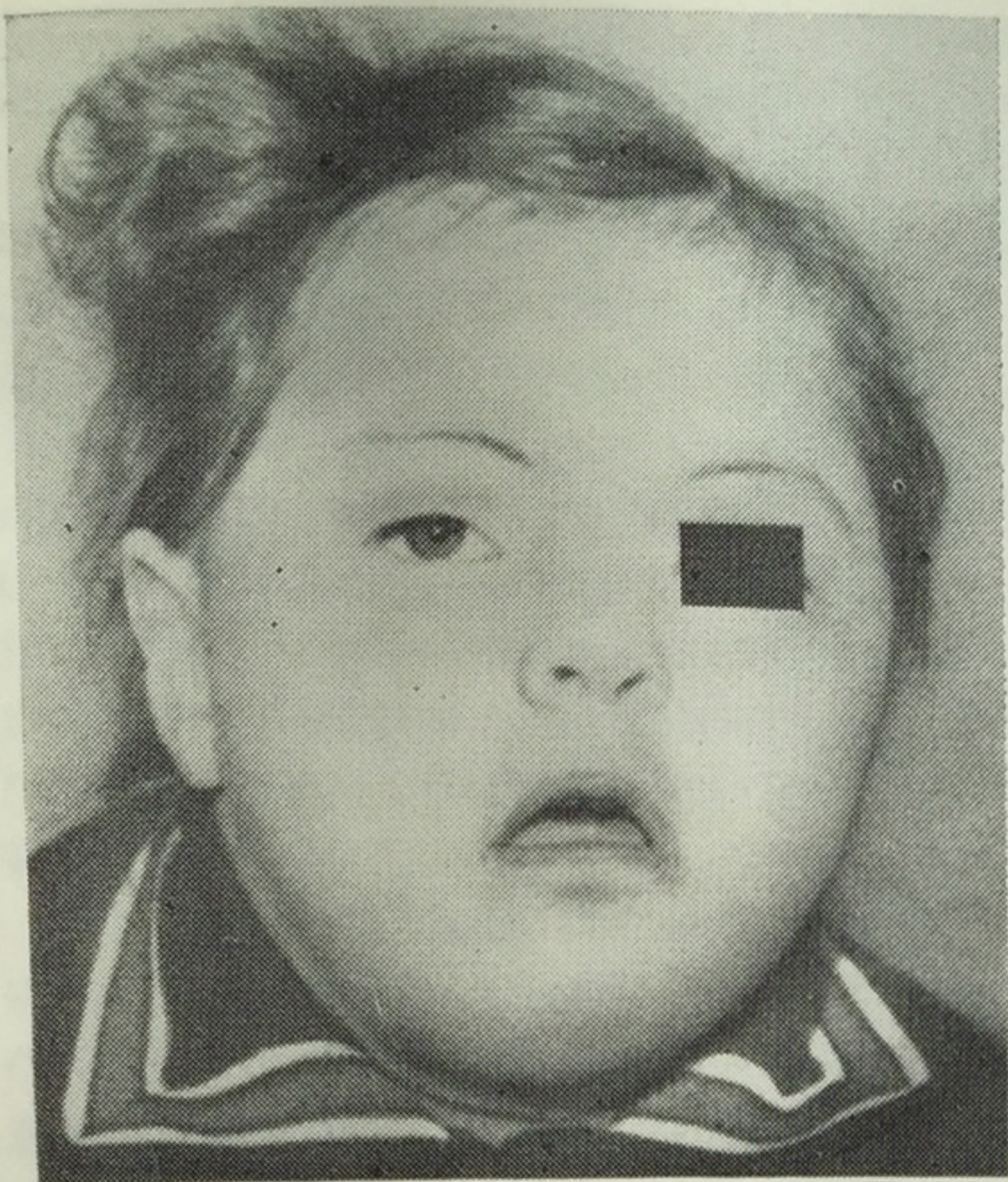


Рис. 77. Болезнь Дауна. Ребенок 6 лет.

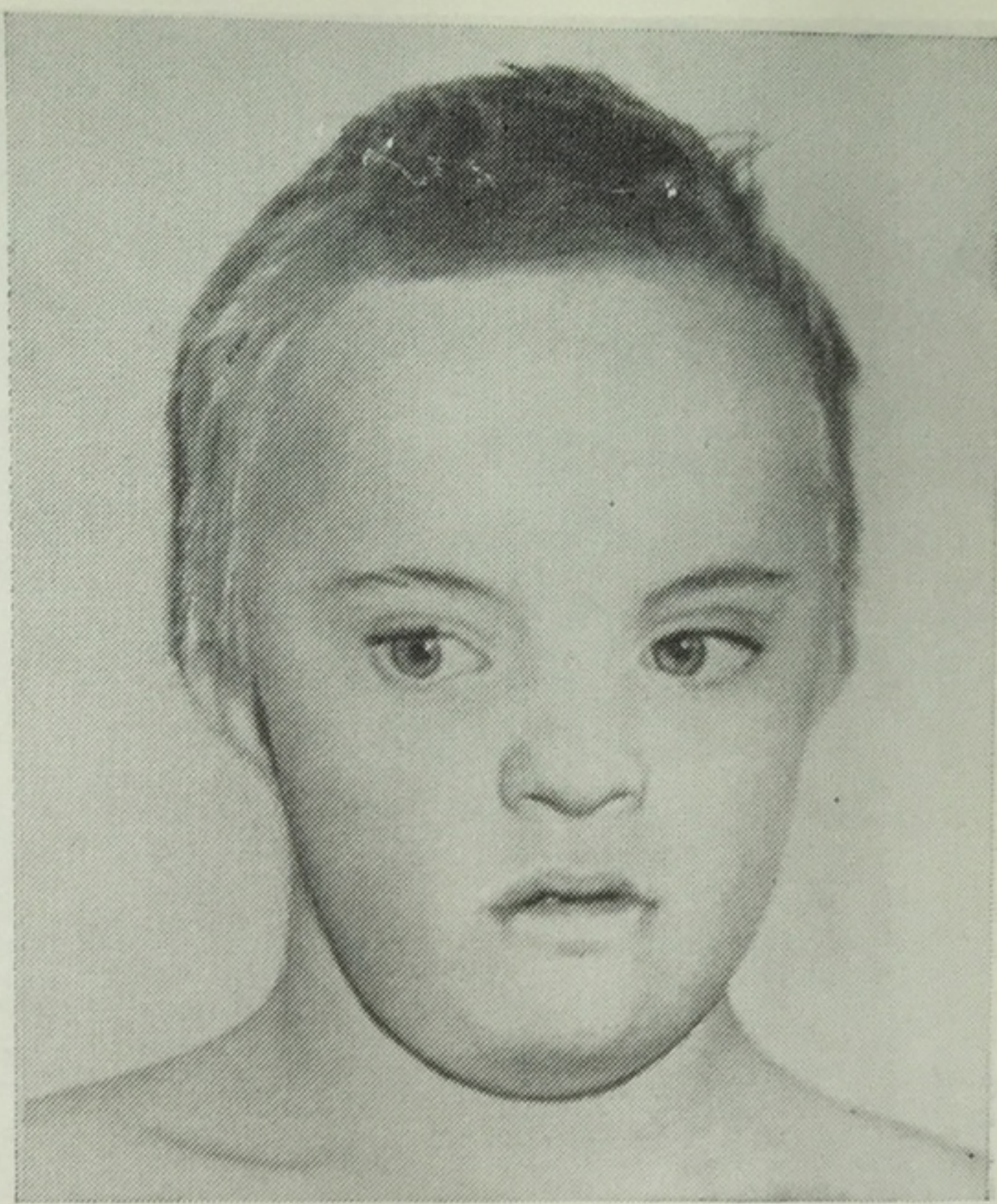


Рис. 78. Болезнь Дауна. Ребенок 12 лет.

ушные раковины расположены низко, верхняя челюсть недоразвита. Увеличенный «складчатый» язык нередко выступает изо рта (рис. 77, 78). Высокое небо, неправильный рост зубов, диастема, поперечная исчерченность на губах. У большинства больных — короткая шея, широкие кисти с короткими пальцами и укороченными искривленными V пальцами (клинодактилия), расширенные промежутки между I и II пальцами стоп (рис. 79, 80). Встречаются и некоторые другие скелетные аномалии: синдактилии, деформации грудины — воронкообразная или «куриная» грудь, укорочение трубчатых костей, гипоплазия таза. Специфическим признаком болезни Дауна является низкий хриплый голос. Рост больных ниже среднего, осанка нарушена: плечи опущены, голова и туловище при ходьбе наклонены вперед (питекоидная походка). Кожа обычно сухая, на лице нередко шелушащаяся, щеки с характерным румянцем. Довольно часто можно обнаружить недоразвитие наружных половых органов (крипторхизм, гипоплазия полового члена и мошонки), пупочные и паховые грыжи, расхождение прямых мышц живота.

Встречаются врожденные пороки сердца (дефекты атрио-вентрикулярного отверстия, межжелудочковой и межпредсердной перегородок, незаращение артериального протока), желудочной перегородки, незаращение артериального протока, двенадечно-кишечного тракта (атрезия или стеноз пищевода, двенадцатиперстной кишки, прямой кишки или анального отверстия), мочевой системы.

Для болезни Дауна характерны такие дерматоглифические особенности, как поперечная борозда на одной или обеих ладонях («обезьянья складка»), одна сгибательная борозда на

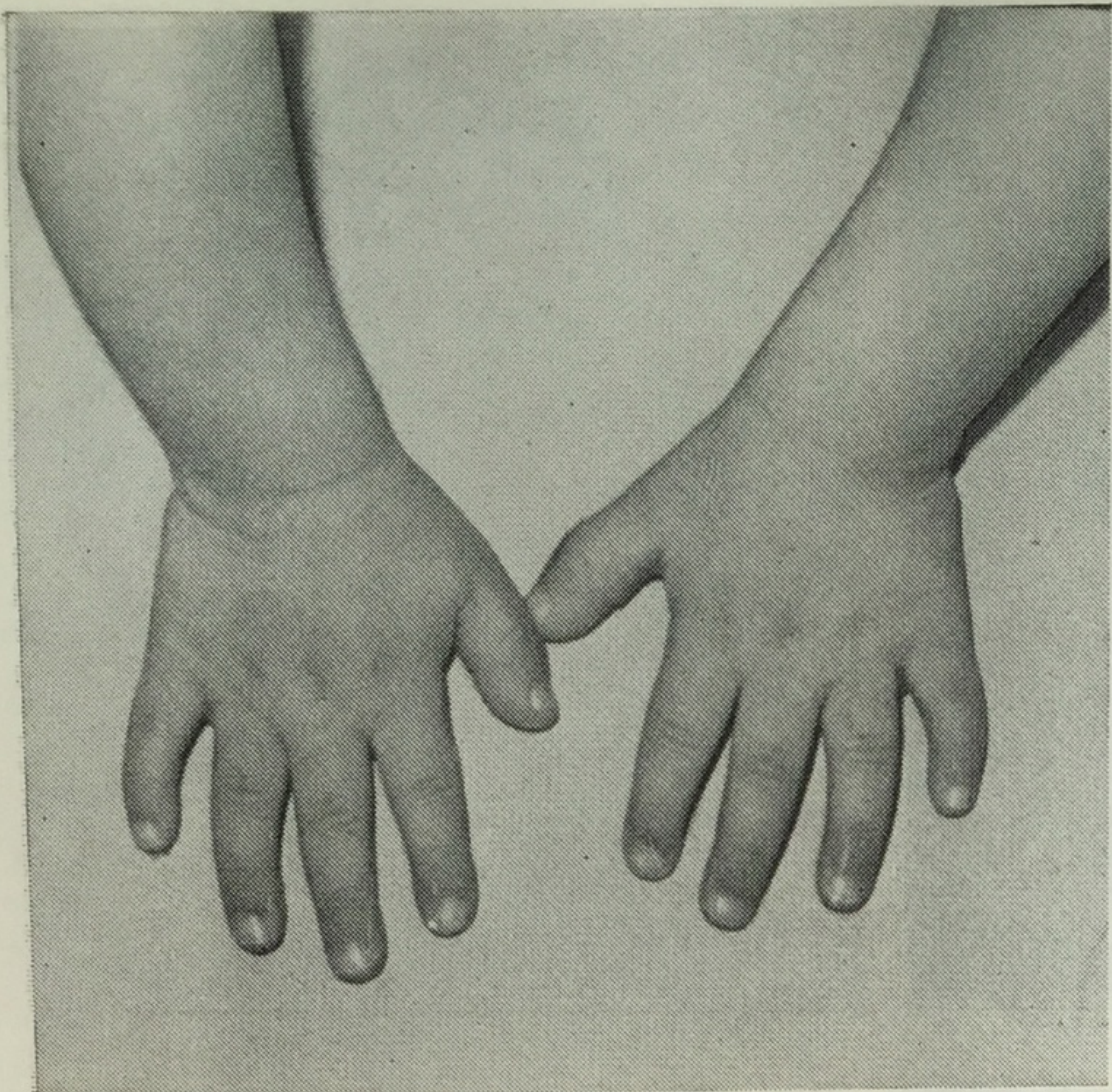


Рис. 79. Болезнь Дауна. Укорочение и искривление V пальцев кисти.

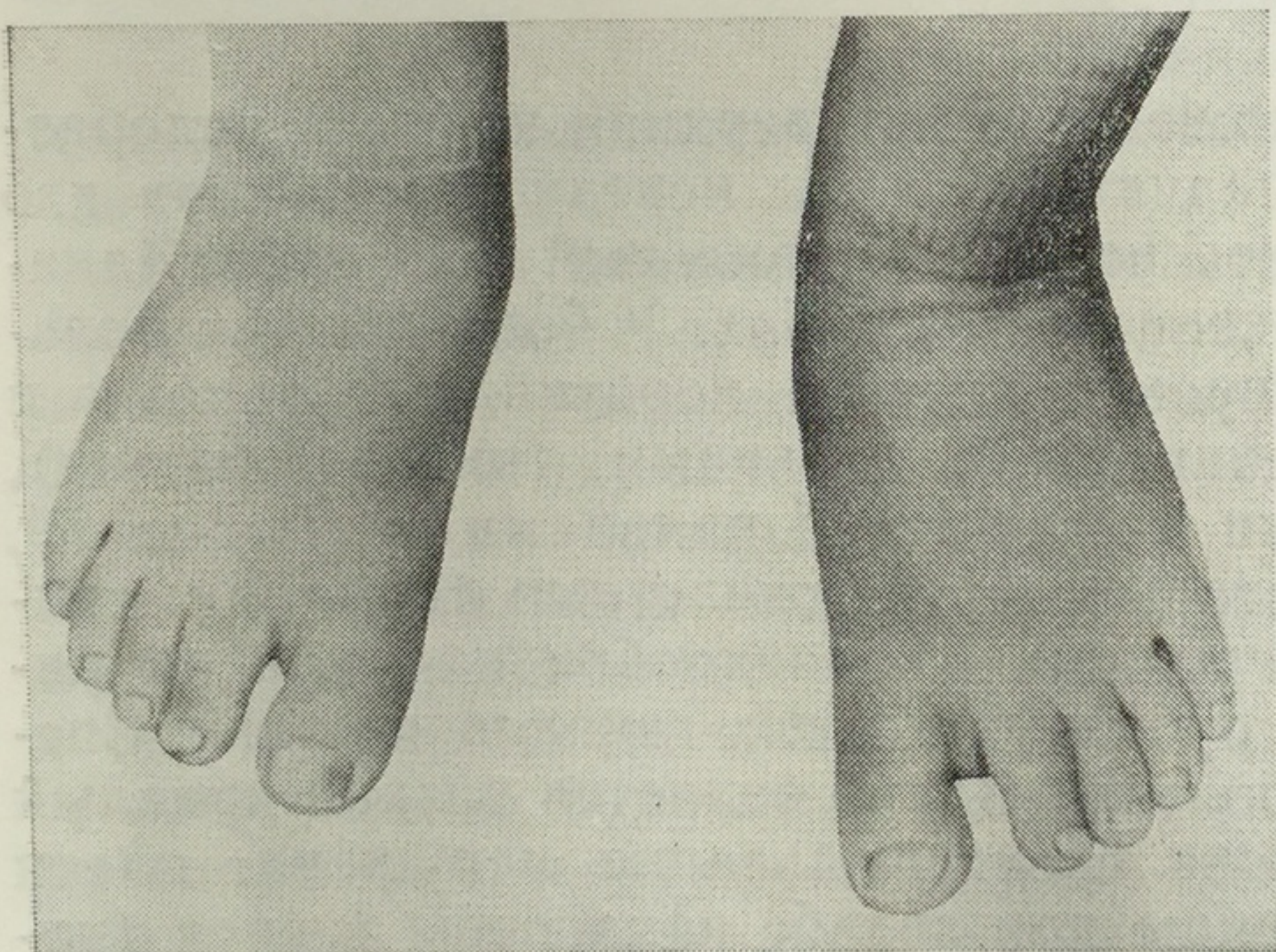


Рис. 80. Болезнь Дауна. Увеличение первого межпальцевого промежутка на стопах.

V пальце, дистальное расположение осевого трирадиуса, частота ульнарных петель выше, а завитков на пальцах — ниже, чем в популяции [Бочков Н. П. и др., 1972; Бураковский Г. Г., 1972].

Среди неврологических симптомов, как правило, отмечаются мышечная гипотония, нарушение функции вестибулярного аппарата, недостаточная моторика. Нередко можно диагностировать также некоторые симптомы очагового поражения ЦНС: страбизм, нистагм, изменение рефлексов. Грубые очаговые симптомы встречаются редко, судорожный синдром нехарактерен, но наблюдается чаще, чем в популяции [Белякова Т. К., 1973].

Умственная отсталость при полной трисомии 21 обнаруживается практически у всех больных, причем в основном это олигофрения в степени имбецильности (65—90%, по данным разных

авторо
идиоти
Нед
ваются
свойст
они с
тельно
принц
стью.
ностн
кают
гативи
туаци
В
ность
с глуб
ковы,
мость,
усваив
этому
а ино
нией т
Пр
с возр
до 3 л
ким и
тей 10
Эт
непро
няется
дораз
хромо
функц
го дис
У
разви
[Lott
Эл
Дауна
сти м
оформ
ческих
стом
Пр
встреч
ный и
женно
30 бо
диагн

авторов). У остальных больных диагностируется дебильность и идиотия приблизительно в одинаковом соотношении.

Недоразвитие интеллекта тотальное. Вместе с тем обнаруживаются некоторые особенности олигофренического слабоумия, свойственные болезни Дауна. Мышление больных тугоподвижно, они с трудом переключаются на новый вид деятельности. Деятельность часто определяется способностью к подражанию (по принципу «поведенческих штампов»), повышенной внушаемостью. Эмоциональная сфера также недоразвита. Эмоции поверхностны, малодифференцированы, однообразны. Нередко возникают вспышки гневливости, немотивированного упрямства, негативизма, обычно из-за невозможности быстро оценить ситуацию.

В целом для болезни Дауна характерна большая сохранность эмоциональных и личностных проявлений по сравнению с глубиной интеллектуального дефекта. Дети, как правило, ласковы, добродушны, привязчивы; несмотря на высокую внушаемость, они не склонны к антисоциальным поступкам, хорошо усваивают несложные житейские понятия и навыки. Благодаря этому пациенты с болезнью Дауна адаптируются в семье, а иногда и в обществе лучше, чем другие больные с олигофренией той же тяжести.

При болезни Дауна интеллектуальный дефект углубляется с возрастом больных. По данным D. Smith (1982), 23% детей до 3 лет имеют IQ выше 50, тогда как дети старше 9 лет с таким интеллектом практически не встречаются. Среднее IQ детей 10 лет и старше составляет всего 24.

Этот феномен, не характерный для олигофрении, вызванный непрогрессирующим внутриутробным поражением мозга, объясняется, очевидно, сложностью патогенеза интеллектуального недоразвития при болезни Дауна (вероятно, и многих других хромосомных нарушений), когда становление интеллектуальных функций происходит в условиях постоянно действующего генного дисбаланса.

У больных более старшего возраста описаны случаи быстро развивающейся деменции с тяжелой церебральной атрофией [Lott J., Lai F., 1982].

Электроэнцефалографическое обследование детей с болезнью Дауна выявляет задержку становления функциональной зрелости мозга: увеличено количество медленных колебаний, не оформлен альфа-ритм, отмечается низкая реактивность электрических потенциалов мозга на внешние раздражения. С возрастом изменения выражены меньше [Годинова А. М., 1963].

При мозаичном варианте болезни Дауна значительно чаще встречается легкая умственная отсталость, описан и нормальный интеллект; количество симптомов трисомии 21 и их выраженность чрезвычайно варьируют. Среди наблюдаемых нами 30 больных с мозаичной формой болезни Дауна у 20 была диагностирована пограничная умственная отсталость или олиго-

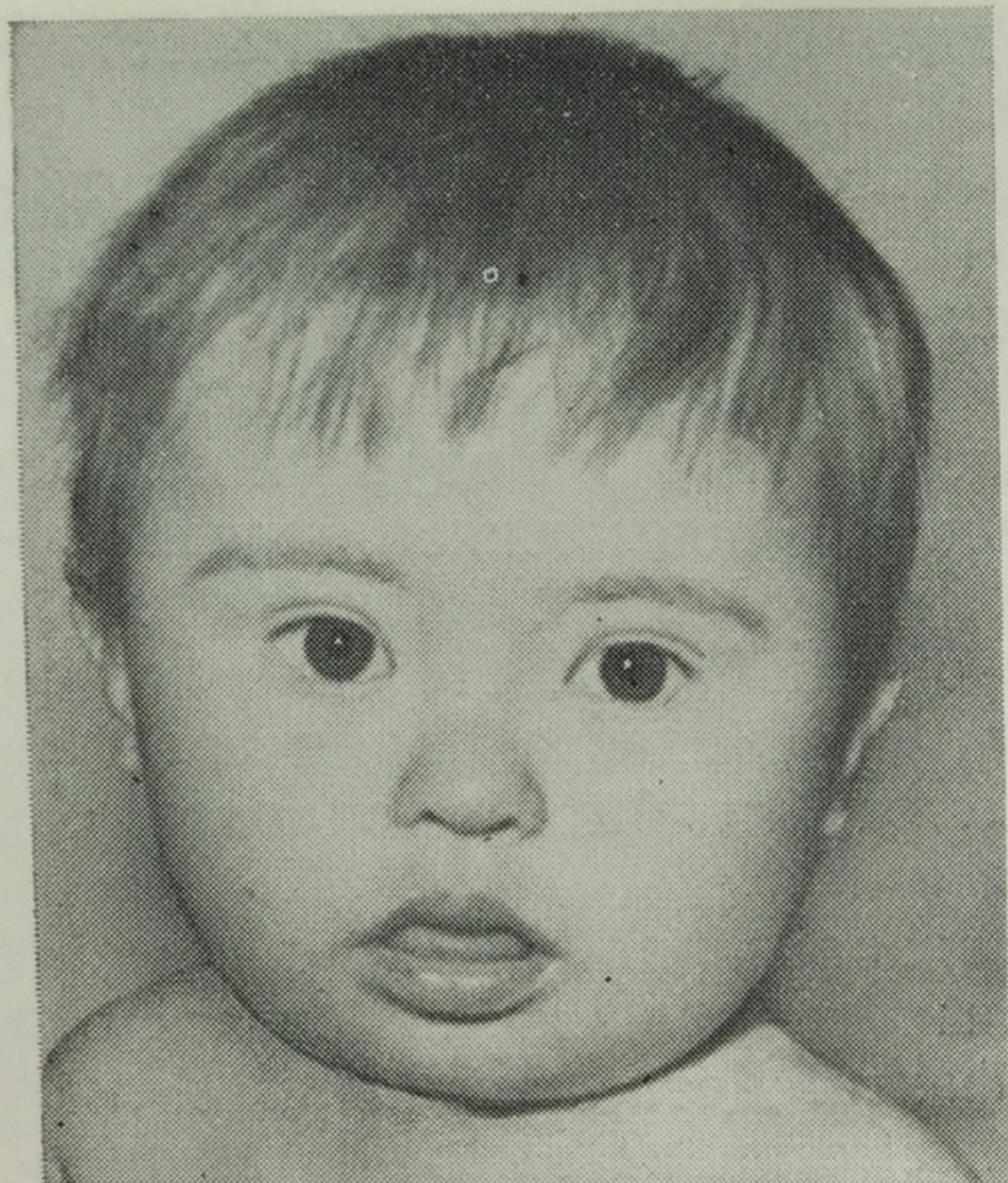


Рис. 81. Болезнь Дауна. Мозаичный вариант (90% трисомных клеток). Выраженная умственная отсталость. Ребенок 3 лет.

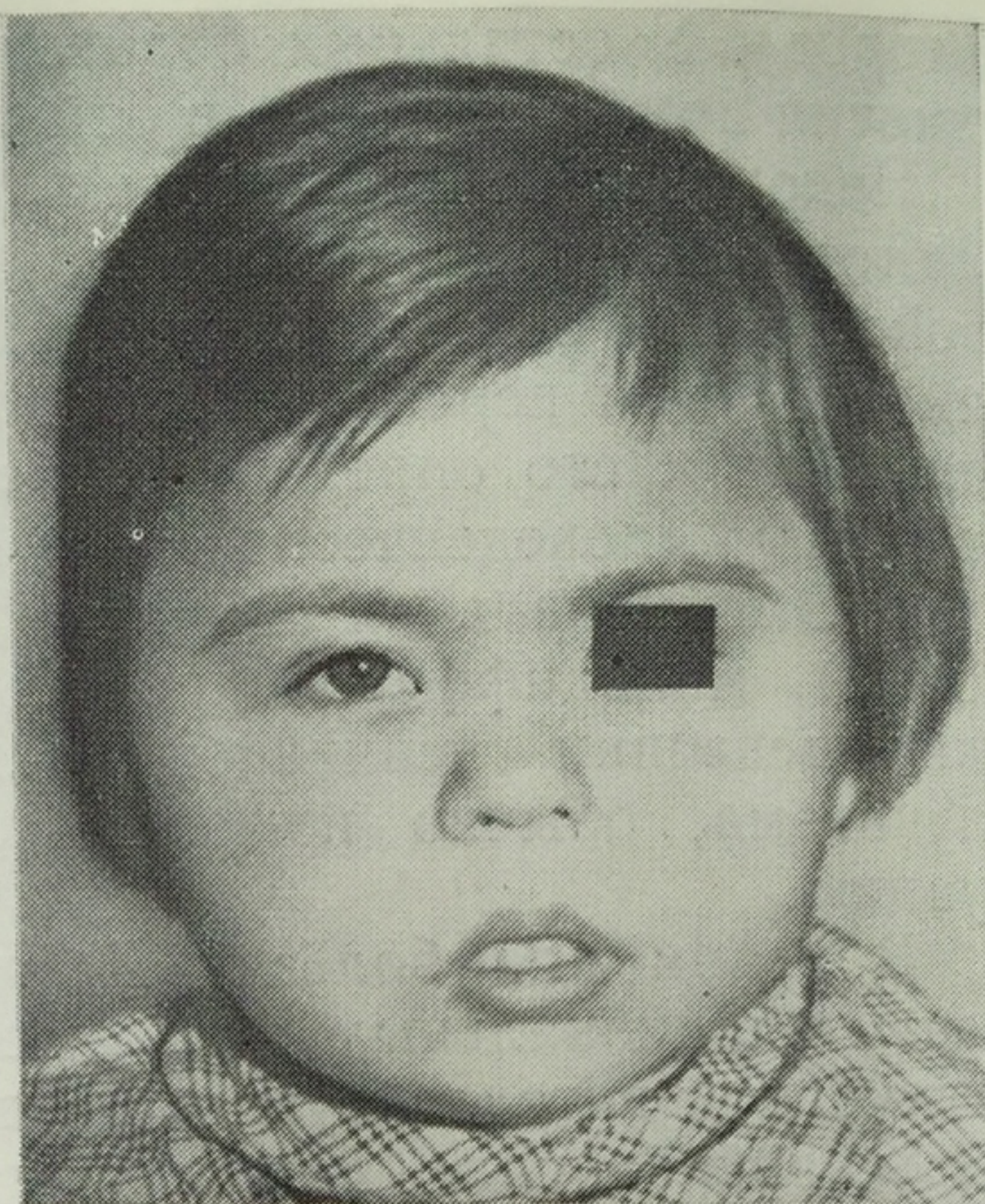


Рис. 82. Болезнь Дауна. Мозаичный вариант (35% трисомных клеток). Заддержка психического развития. Ребенок 3 лет.

френия в степени дебильности и только 10 детей страдали олигофренией в степени имбецильности.

Сравнение количества и выраженности характерных соматических аномалий, глубины интеллектуального недоразвития и процентного содержания трисомных клеток в кариотипе этих больных выявляет определенную взаимосвязь. Так, значительное количество выраженных соматических признаков обнаруживается у тех больных, кариотип которых состоит в основном из трисомных клеток; интеллектуальный дефект достигает у них степени имбецильности (рис. 81). Количество дерматоглифических признаков в этой группе максимально. Небольшое количество легких соматических признаков наблюдается, как правило, у детей с небольшим снижением интеллекта, в кариотипе которых преобладают нормальные клетки (рис. 82). Дерматоглифическое обследование этих детей обнаруживает небольшое число дерматоглифических признаков, причем они часто встречаются в норме.

Однако в некоторых наблюдениях не обнаружено указанной взаимосвязи. В основе этого могут лежать разнообразные причины: динамика клеточных клонов, первичная локализация аномального клона, влияние на плод аномальной плаценты, а также воздействия различных экзогенных вредностей во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

Продолжительность жизни при болезни Дауна в последнее время значительно увеличилась, хотя остается значительно меньшей, чем в популяции. Прогноз для жизни зависит от

врожде
пониж
в отно
До 30
5 лет.
выше,
2,6 %
35,6 г
Па
выявл
циент
пуляц
болез
На
являет
единст
толог
(1959)
хромо
счет
ция П
с тра
(1961
ным
накам
сомн
Ре
лезни
синдр
обнар
пом б
симпт
опред
мы 2
этого
цифи
Л
и пр
чают
укреп
амин
тол)
там
кажд
В₆, В
идин
гипо
каме
чебн

врожденных пороков сердца и желудочно-кишечного тракта, пониженной сопротивляемости инфекциям, повышенного риска в отношении болезни крови и злокачественных новообразований. До 30% больных умирают на первом году жизни, 50% — до 5 лет. В остальных возрастных группах смертность в 5—6 раз выше, чем в популяции; 8% больных живут больше 40 лет, 2,6% — больше 50 лет. Средняя продолжительность жизни 35,6 года [Jones M., 1979].

Патологическая анатомия при исследовании головного мозга выявляет недоразвитие лобных долей, ствола и мозжечка. У пациентов, проживших более 35 лет, значительно чаще, чем в популяции, находят атрофические изменения, характерные для болезни Альцгеймера [Lott I., Lai F., 1982].

Наиболее частой цитогенетической формой болезни Дауна является простая (регулярная) трисомия; сначала ее считали единственным вариантом хромосомной аномалии при этой патологии. Однако некоторое время спустя Р. Е. Polani и соавт. (1959) обнаружили в кариотипе больной нормальное число хромосом, но одна из хромосом группы D была увеличена за счет транслокации на нее лишней хромосомы 21 (транслокация D/G), а L. S. Penrose и соавт. (1960) описали больного с транслокацией типа G/G. Наконец, С. М. Clarke и соавт. (1961) обнаружили в кариотипе у 2-летней девочки с нормальным физическим и психическим развитием и некоторыми признаками болезни Дауна 2 клеточных клона: нормальный и трисомный по хромосоме 21 — так называемый мозаицизм.

Регулярная трисомия составляет 90—93% всех случаев болезни Дауна, 3—4% больных имеют транслокационный вариант синдрома и 3—4% — мозаичный вариант. В последнее время обнаружение частичной трисомии 21 у ряда больных с фенотипом болезни Дауна показало, что все особенности клинического симптомокомплекса при этом заболевании связаны с трисомией определенного небольшого сегмента длинного плеча хромосомы 21 — 21q22. При частичной трисомии 21, не включающей этого участка, больные имеют умственную отсталость с неспецифической клиникой.

Лечение. Принципы медикаментозной терапии такие же, как и при других формах умственной отсталости. Больным назначают психостимуляторы, нейрометаболические препараты, общеукрепляющую терапию. Применяется сиднокарб по 10—15 мг/сут, аминалон (гаммалон) по 250—500 мг/сут, энцефабол (пиридаминалон) по 100—150 мг/сут, пантогам по 250—500 мг/сут, пирацетам (ноотропил) по 400—800 мг/сут. Длительность лечения каждым препаратом 2—3 мес. Показана витаминотерапия (В₁, В₆, В₁₂), а также лечение гормональными препаратами — тиреоидин по 0,05—0,2 мг/сут и префизон (экстракт передней доли гипофиза) по 1/2—1 ампуле в день, на курс 30 инъекций. Медикаментозное лечение болезни Дауна необходимо сочетать с лечебно-педагогической коррекцией.

Медико-генетическое консультирование. При консультации семьи с синдромом Дауна необходимо проводить цитогенетическое обследование больного ребенка, несмотря на установление клинического диагноза. Это обусловлено тем, что расчеты генетического риска будут существенно различаться в зависимости от цитогенетической формы заболевания.

Если у пациента обнаружен транслокационный вариант болезни Дауна, то обязательно исследуют кариотип родителей. Выявление у кого-либо из родителей сбалансированной транслокации, послужившей причиной хромосомной патологии у ребенка, делает необходимой при последующих беременностях внутриутробную диагностику путем амниоцентеза, так как риск рождения ребенка с синдромом Дауна в этих случаях значительно повышен, хотя он и сильно варьирует в зависимости от вида транслокации и от того, мать или отец является ее носителем. Так, например, при транслокации типа 13/21, выявленной у отца, риск составляет 2,5%, а при выявленной у матери — около 10%. Если у одного из родителей обнаружена транслокация типа 21/21, то риск составляет 100%, т. е. все дети у этой супружеской пары будут рождаться с синдромом Дауна.

Наиболее эффективным методом профилактики хромосомных болезней является антенатальная диагностика путем амниоцентеза с последующим цитогенетическим исследованием культуры амниотических клеток.

Практика медико-генетического консультирования показывает, что амниоцентез целесообразно предлагать супругам тогда, когда риск рождения ребенка с тяжелой патологией не менее 1%, есть любые сбалансированные транслокации или мозаицизм у одного из родителей, а возраст матери превышает 40 лет.

При трисомной форме болезни Дауна риск рождения второго больного ребенка, как правило, невелик (хотя и несколько повышен по сравнению с популяционным) и зависит от возраста матери: до 35 лет его считают близким к 1%, а у более старших женщин он равняется удвоенному популяционному риску для соответствующего возраста. Популяционный риск рождения ребенка с болезнью Дауна у женщин моложе 35 лет не превышает 0,2%, к 40 годам приближается к 1%, а в 45 лет и старше составляет около 3%. Возраст отца существенно не влияет на частоту рождения детей с болезнью Дауна.

По поводу исследования кариотипа у родителей, имеющих ребенка с регулярной трисомией 21, единого мнения нет. Все-таки, где такая возможность есть, цитогенетическое обследование родителей проводить целесообразно. В этом случае будет исключен мозаицизм у одного из родителей, который, по некоторым данным, встречается у 10% матерей, имеющих детей с синдромом Дауна [Mikkelsen M., 1967]. При мозаицизме родителей генетический риск следует считать очень высоким, приближающимся к 30%, т. е. к риску рождения ребенка с трисомией 21 у женщин с болезнью Дауна.

Синонимы: синдром «антимонголизма», синдром 21q—.

Первое описание частичной моносомии хромосомы в виде кольцевой хромосомы опубликовали J. Lejeune и соавт. (1964), наблюдавшие ребенка с признаками, которые они расценили как противоположные клиническим проявлениям болезни Дауна.

Все последующие публикации частичных моносомий группы G стали делить по фенотипическим проявлениям на первый синдром G-делеции (когда встречались симптомы «антимонголизма») и второй синдром G-делеции (без этих признаков). Только разработка новых методов идентификации хромосом позволила цитогенетикам разграничить оба синдрома — частичную моносомию 21 и частичную моносомию 22.

К настоящему времени описано более 30 случаев частичной моносомии 21, число мальчиков и девочек с этой хромосомной патологией приблизительно одинаково. Средний возраст родителей не превышает популяционных цифр. Масса тела детей при рождении значительно ниже нормальной (в среднем 2400 г), несколько меньше нормы и длина тела.

Фенотипические проявления синдрома довольно полиморфны и нередко носят черты «контртипа» болезни Дауна: микроцефальный череп с выступающим затылком, высоким выпуклым лбом и высокой линией роста волос; антимонголоидный разрез глаз (наружный край ниже внутреннего). Складки кожи на нижних веках направляют ресницы в сторону глазного яблока, ресницы верхних век длинные, часты аномалии глаз: микрофтальмия, колобома радужки, катаракта, помутнение роговицы. Спинка носа широкая, выступает вперед, кончик носа расширен, с маленьким гребнем посередине, ноздри также широкие и расположены горизонтально, нижняя челюсть недоразвита. Ушные раковины большие, иногда расположены низко, противозавиток выступает, завиток нередко отсутствует, слуховой проход расширен.

Встречаются, кроме того, аномалии наружных половых органов (гипоспадия, крипторхизм, гипоплазия мошонки) и паховые грыжи. Частым симптомом является мышечная гипертония, нередко выявляется тромбоцитопения. Из скелетных аномалий обнаруживается добавочное XIII ребро, сколиоз, клинодактилия V пальцев, синдактилия, косолапость.

У трети больных отмечаются различные пороки сердца, реже бывают дефекты желудочно-кишечного тракта, почек.

У всех больных диагностируются умственная отсталость различной степени (как правило, имбецильность или идиотия) и отставание в моторном и физическом развитии.

Цитогенетическое обследование выявляет делецию длинного плеча хромосомы 21, кольцевую хромосому или мозаичные варианты этих аномалий. Описаны единичные случаи полной моносомии по хромосоме 21 и различные формы мозаицизма, при

которых одна из клеточных линий может иметь 45 хромосом (45, —21) [Richer C.-L. et al., 1981].

Как и при других хромосомных аномалиях, прогноз для жизни зависит от выраженности врожденных аномалий. При грубых пороках развития дети умирают в первые дни и недели жизни. Вместе с тем описаны больные старше 50 лет.

Аномалии хромосомы 22

Синдром трисомии 22

В 1960 г. М. Hayward, В. Bower описали больного с синдромом Стерджа — Вебера, у которого оказалась лишняя хромосома в группе G. Было сделано предположение, что это хромосома 22, так как у мальчика отсутствовали признаки болезни Дауна. В дальнейшем проводились и другие наблюдения трисомий G без симптомокомплекса, характерного для трисомии 21. Как выяснилось впоследствии, при введении метода дифференцированной окраски хромосом часть этих больных действительно имели 3 хромосомы 22, а другие — иную хромосомную патологию.

Первое сообщение о кариологически подтвержденной трисомии 22 сделали L. Hsu и соавт. (1971). Синдром сравнительно редкий, к настоящему времени описано более 30 случаев. Соотношение полов приблизительно одинаковое. Возраст родителей этих больных превышает на несколько лет среднепопуляционный и составляет в среднем для матерей 31 год, а для отцов — 34,8 года. Длительность беременности нормальная; несмотря на это, дети рождаются с небольшой массой тела (в среднем 2650 г).

Клиническая картина. Череп и лицо нередко асимметричны. Отмечаются микроцефалия, уплощенный затылок, эпикант, птоз, сходящееся косоглазие и другая офтальмологическая патология (стеноз слезного канала, колобома радужки, высокая миопия). Нос несколько загнут книзу. Рот большой, с гипертрофированными деснами, «готическим» сводом или расщелиной твердого неба и язычка. Верхняя губа длинная, выступает вперед, с глубоким фильтром; нередко встречается микроретрогнатия. Большие ушные раковины с преарикулярной ямкой расположены низко, иногда обнаруживаются атрезия наружного слухового прохода и преаурикулярные кожные выросты. Шея короткая, с излишком кожи в виде складки (рис. 83). Соски расположены низко и широко отстоят друг от друга. Пальцы рук длинные, тонкие, с дополнительными сгибательными складками, кончики веретенообразные, I палец расположен проксимально, в одной плоскости с остальными пальцами кисти (рис. 84), стопы небольшие, с длинными I пальцами. Часто отмечаются вывих бедра, паховые грыжи, атрезия анального отверстия. У мальчиков нередко находят недоразвитие мошонки и полового члена, крипторхизм, гипоспадию.

Обна
развити
системы
лудочко
перегор
протока
рии, ко
пия поч

Дерм
нения н
У б

диагнос
умствен
но имб
тия). Пр
следова
мышечн
ческие
судорож

При
следова
ную три
вариант

Прог
детей у
и много
gen G., C

Частично

Синон

Перв
кольцев

Част

тельно
отношен
телей не
логией

Фено

заметны

с длинн

кант, ди

возрасте

Больши
жены н

синдакт
V пальц
иммунит

Обнаруживаются пороки развития сердечно-сосудистой системы (незаращение межжелудочковой и межпредсердной перегородок, артериального протока, стеноз легочной артерии, коарктация аорты), эктопия почек.

Дерматоглифические изменения неспецифичны.

У большинства больных диагностируется выраженная умственная отсталость (обычно имбецильность или идиотия). При неврологическом обследовании часто выявляются мышечная гипотония, спастические пара- и тетрапарезы, судорожные припадки.

При цитогенетическом обследовании находят регулярную трисомию 22 (рис. 85), мозаицизм или транслокационный вариант синдрома.

Прогноз для жизни относительно благоприятный, хотя треть детей умирают в возрасте до года из-за врожденных уродств и многочисленных инфекций. Описана больная 26 лет [Apper-
ren G., Gustavson K.-H., 1981].

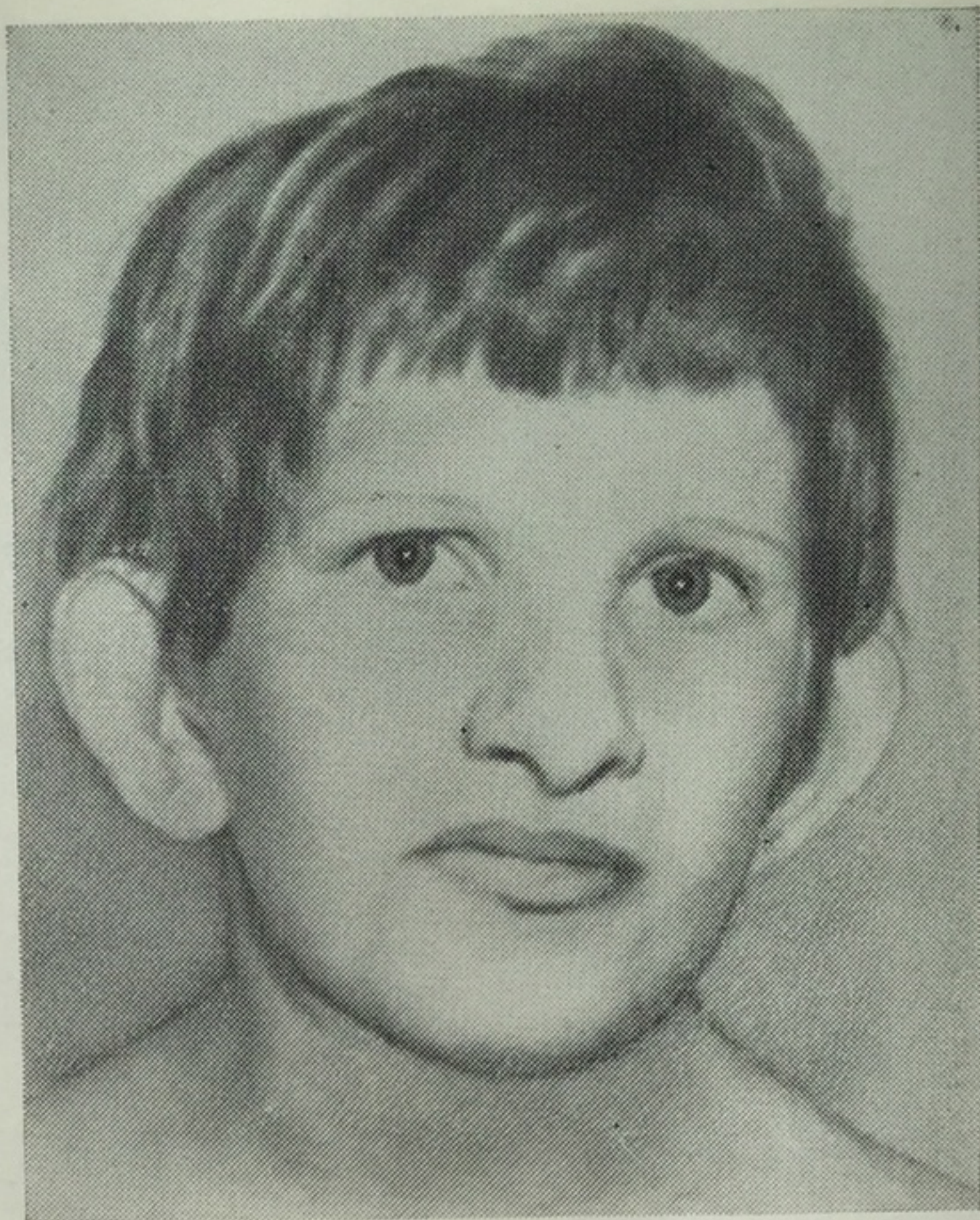


Рис. 83. Трисомия 22. Ребенок 12 лет.

Частичная моносомия хромосомы 22

Синонимы: синдром 22q—, синдром 22г.

Первое сообщение кариологически подтвержденного случая кольцевой хромосомы 22 сделали R. E. Magenis и соавт. (1972).

Частичная моносомия хромосомы 22 встречается приблизительно с такой же частотой, как и частичная моносомия 21. Соотношение полов примерно одинаковое, средний возраст родителей не выше популяционного. Дети с этой хромосомной патологией рождаются с массой тела, близкой к нормальной.

Фенотипические особенности с возрастом становятся менее заметны: лицо овальное, миндалевидные глаза («глаза лани») с длинными густыми бровями и ресницами, нередко птоз, эпикант, диагностируемый при рождении и исчезающий в старшем возрасте; отмечаются уплощение корня носа, «готическое» небо. Большие ушные раковины с приращенными мочками расположены нормально (рис. 86). Нередкими симптомами являются синдактилии пальцев кистей и стоп, косолапость, искривление V пальцев рук, гипотония мышц. У некоторых больных снижен иммунитет.

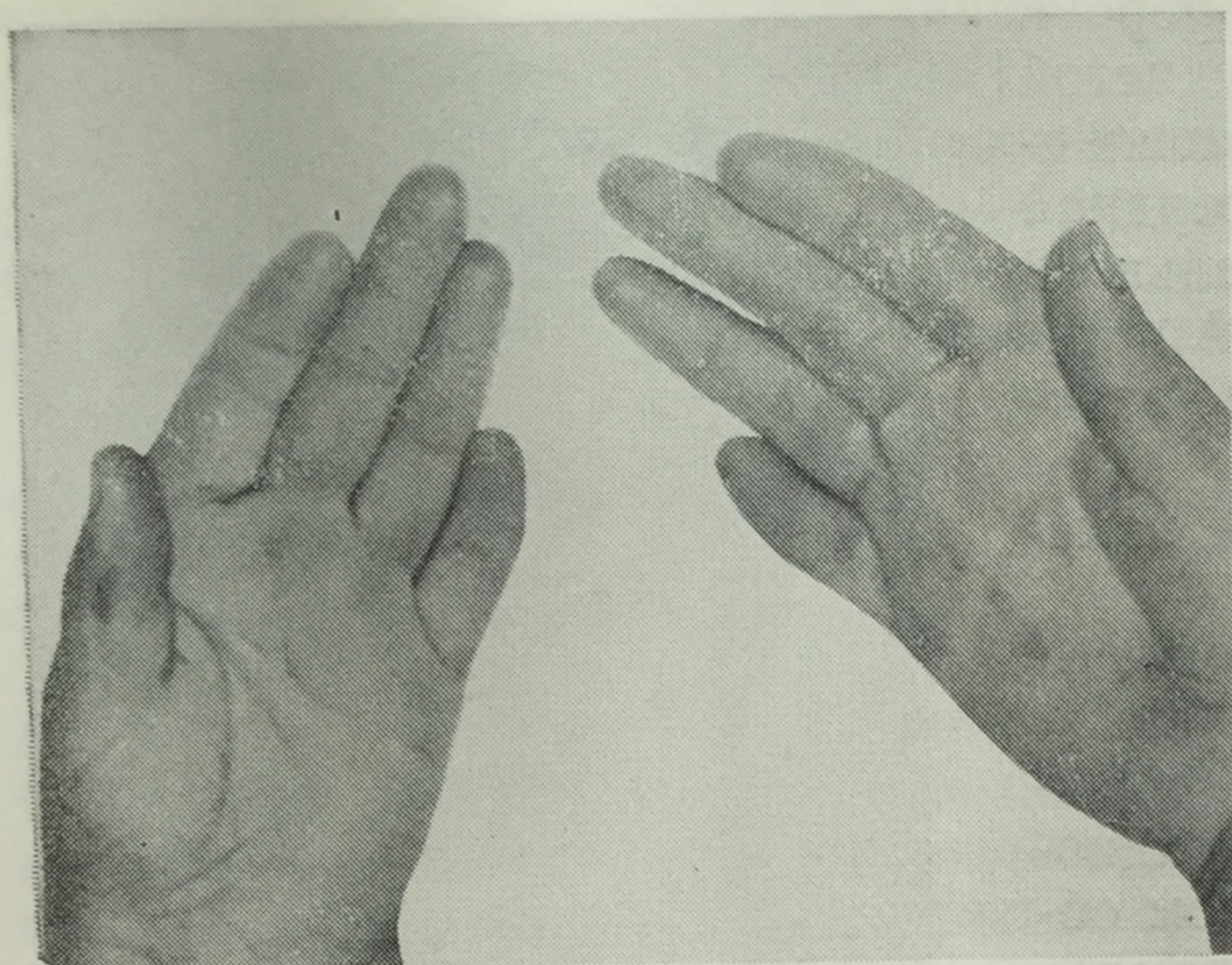


Рис. 84. Трисомия 22. Проксимальное расположение и недостаточное противопоставление I пальца кисти.

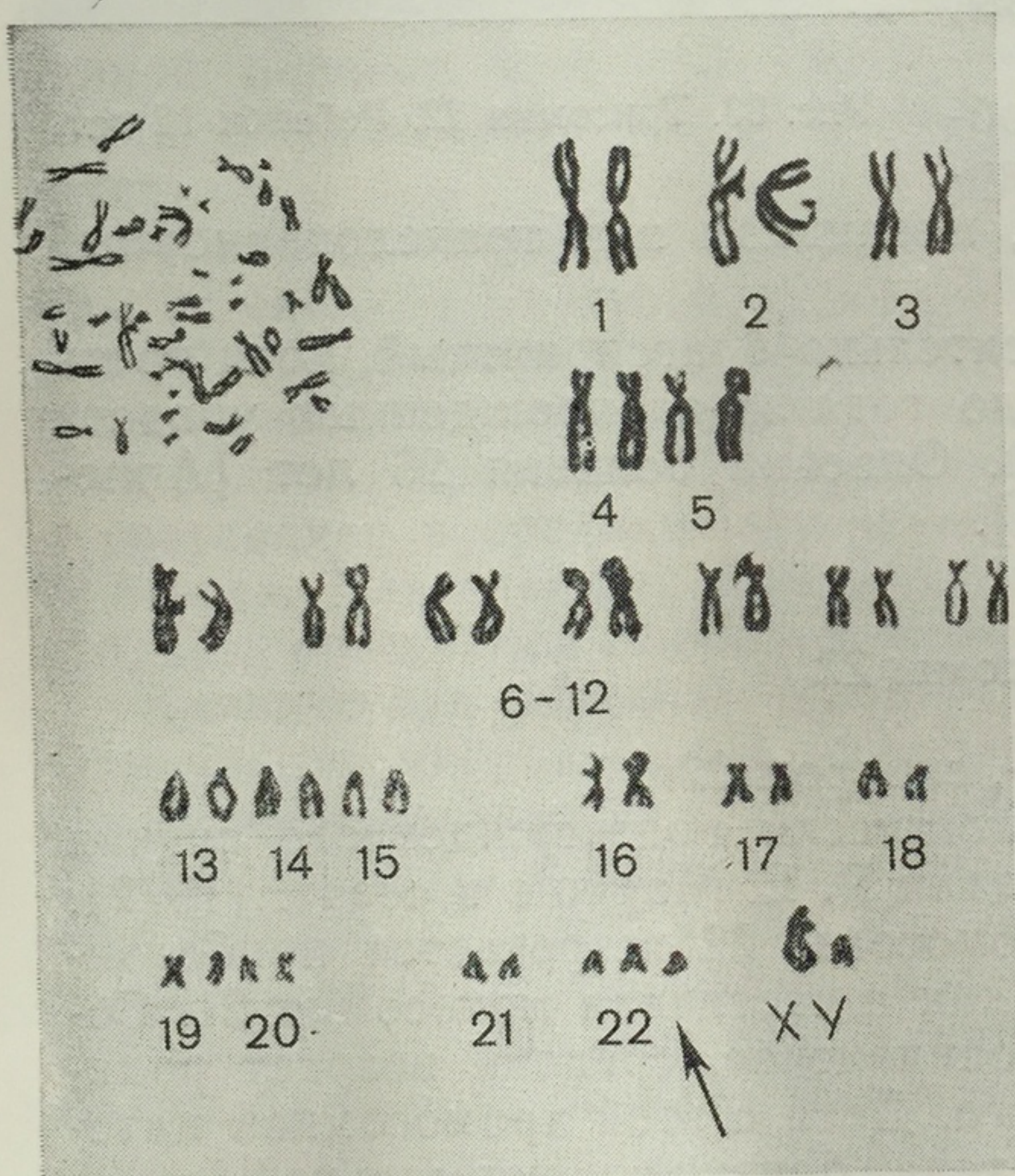


Рис. 85. Трисомия 22. Метафазная пластинка и кариотип. Стрелкой указана патология хромосом.

Дерматоглифические изменения специфичны: в большинстве случаев находят два аксильных трирадиуса и изменение узоров на гипотенаре (увеличение завитков).

Грубой патологии внутренних органов, как правило, не выявляется.

Умственная отсталость отмечается почти во всех случаях частичной моносомии 22 и проявляется как легкой, так и выраженной олигофренией. У больных часто встречается повышенная возбудимость и неустойчивость настроения. Нередко выявляются задержка в моторном развитии, нарушения координа-

ции, а та
тие речи
отсутств

Описа
ной без
отсталос
новлена
22 [Teys
1982]

При
следован
длинных
или кол
Прог
приятны
раст опи
40 лет.

Синдром

В 1960 п
триплои
лили эту

Пред
ных. Ма
ний возр
длится
с ослож
нередко
синок. Д
тела (в

Клин
встречае
затылоч
ничка.
с асимм
микрофт
катарак
Спинка
губы и
вины с
нарушен
метрия
гемигип
искривл
поплази
развити
описыва

ции, а также грубое недоразвитие речи вплоть до полного ее отсутствия.

Описан только один больной без признаков умственной отсталости, у которого установлена кольцевая хромосома 22 [Teyssier M., Moreau N., 1982]

При кариологическом обследовании находят делецию длинных плеч хромосомы 22 или кольцевую хромосому 22.

Прогноз для жизни благоприятный, максимальный возраст описанных больных около 40 лет.



Рис. 86. Синдром 22q—. Ребенок 8 лет.

Синдром триплоидии

В 1960 г. J. Bööck, B. Santesson впервые обнаружили у человека триплоидный набор хромосом, а J. Bööck и соавт. (1962) выделили эту хромосомную патологию в качестве синдрома.

Предполагаемая частота составляет 1:20 000 новорожденных. Мальчики встречаются несколько чаще, чем девочки. Средний возраст родителей не выше популяционного. Беременность длится в среднем на 2 нед меньше, чем в норме, протекает с осложнениями, наиболее часто с многоводием. Во время родов нередко находят увеличенную плаценту с перерождением ворсинок. Дети с триплоидией рождаются с очень низкой массой тела (в среднем 2000 г).

Клинические признаки синдрома многообразны; чаще других встречается башенный череп с чертами гидроцефалии, дефектом затылочной кости и длительным незаращением большого родничка. Антимонголоидный разрез глаз нередко сочетается с асимметрией глазных щелей, гипертелоризмом, энофтальмом, микрофтальмом, помутнением роговицы, вывихом хрусталика, катарактой, колобомой радужки и диска зрительного нерва. Спинка носа уплощена, часто отмечаются расщепление верхней губы и неба, низко посаженные деформированные ушные раковины с недоразвитой мочкой, микрогнатия. Из костно-мышечных нарушений обнаруживаются общая мышечная гипотония, асимметрия скелета и отдельных мышечных групп (гемиатрофии и гемигипертрофии), синдактилия III—IV пальцев кистей и стоп, искривление и нарушение длины пальцев, деформации стоп, гипоплазия ногтей. У многих больных находят грубые дефекты развития наружных половых органов. В отдельных наблюдениях описывали локализованный липоматоз и зубчатые пигментные

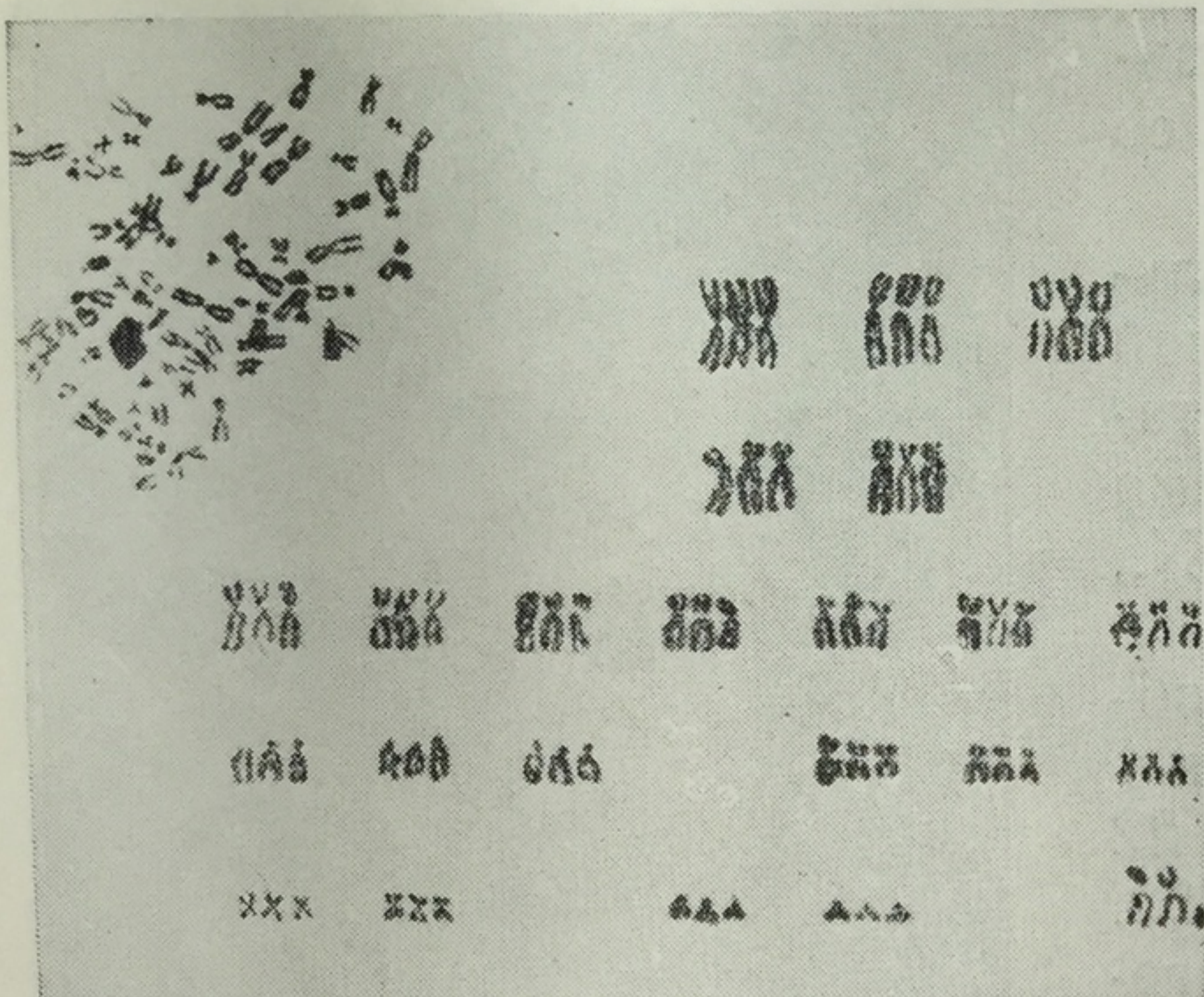


Рис. 87. Триплоидия. Метафазная пластинка и кариотип. Все хромосомы в тройном наборе.

пятна. Самым частым дерматоглифическим признаком является поперечная ладонная складка.

Почти у всех больных, проживших больше года, диагностируется глубокое интеллектуальное и физическое недоразвитие, и только у двух из всех описанных больных (мальчик 11 лет и девочка 9½ лет) интеллектуальный дефект соответствовал олигофрении в степени дебильности [Jenkins M. et al., 1971].

Патологическая анатомия. Обнаруживается большое количество дефектов практически всех органов и систем, наиболее характерны поясничные спинномозговые грыжи, поликистоз почек, стеноз или атрезия мочеточников, нарушение поворота кишечника, грыжи пупочного кольца, недоразвитие или отсутствие желчного пузыря, недоразвитие надпочечников, яичек и яичников.

Кариологически выявляется полная триплоидия или мозаицизм. Мужской хромосомный набор описан только с дополнительной X-хромосомой (69, XXУ), но не было ни одного наблюдения 69, ХУУ (рис. 87).

Причиной триплоидии считают оплодотворение яйцеклетки одновременно двумя сперматозоидами или нерасхождение хромосом в мейозе у одного из родителей.

Цитологическое обследование родителей не выявляет патологии кариотипа, которая могла бы привести к триплоидии, поэтому прогноз для sibсов благоприятный.

Больные с регулярной триплоидией умирают, как правило, в течение первой недели жизни. Прогноз при мозаичных вариантах синдрома зависит от выраженности пороков развития внутренних органов. Описан больной в возрасте 21 года.

Глава 8. АНОМАЛИИ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

В отличие от аутосомных aberrаций аномалии половых хромосом далеко не всегда сопровождаются умственной отсталостью.

Всего около 1% больных с интеллектуальной недостаточностью имеют патологию гоносом. У части из них можно предположить влияние экзогенных факторов, которые сами по себе могли вызвать интеллектуальное снижение или по крайней мере способствовать его возникновению.

Характерные для хромосомных синдромов дисплазии нередко проявляются у пациентов с нарушениями половых хромосом в более позднем возрасте, чем при аутосомных абберациях, а в некоторых случаях не обнаруживаются вовсе.

Цитогенетическая картина вариантов анеуплоидий, полисомных по X- и Y-хромосомам, чрезвычайно разнообразна из-за мозаицизма, который в клинической практике встречается значительно чаще, чем «чистые» формы этих аномалий. Клиника мозаичных вариантов практически не отличается от их «чистых» форм.

Повторное рождение в семье ребенка с аномалией половых хромосом является большой редкостью. Иногда наблюдается передача заболевания от родителей, имеющих патологию гоносом.

При медико-генетическом консультировании в связи с невысоким генетическим риском для sibсов больного в семьях со спорадическими случаями нарушений половых хромосом проводить амниоцентез обычно не рекомендуется.

Синдром Клайнфелтера

Синоним: синдром ХХУ.

Н. F. Klinefelter и соавт. (1942) описали 9 мужчин с гинекомастией, бесплодием, атрофией яичек с азооспермией, но без атрофии клеток Лейдига и с повышенным выделением фолликулостимулирующего гормона.

J. T. Bradbury и соавт. (1956), а также E. R. Plunkett, M. L. Barr обнаружили в ядрах клеток слизистой оболочки рта у больных с этим симптомокомплексом половой хроматин (тельца Барра), встречающийся только у женщин. P. E. Polani и соавт. (1958) выявили у пациентов с болезнью Клайнфелтера две X-хромосомы, а P. A. Jacobs, J. A. Strong (1959) подтвердили, что кариотип у таких больных 47, ХХУ.

Эта хромосомная патология бывает довольно часто: она встречается в среднем 1:850 новорожденных мужского пола и у 1—2,5% больных олигофренией, чаще при неглубоком интеллектуальном снижении. Среди мужчин, страдающих бесплодием, более 10% имеют дополнительную X-хромосому.

Средний возраст родителей при рождении ребенка с болезнью Клайнфелтера повышен: он равен 31½ года у матерей и 35½ года у отцов.

Клиническая картина. Внешний вид новорожденных с синдромом Клайнфелтера обычный. Изменения, как правило, начи-

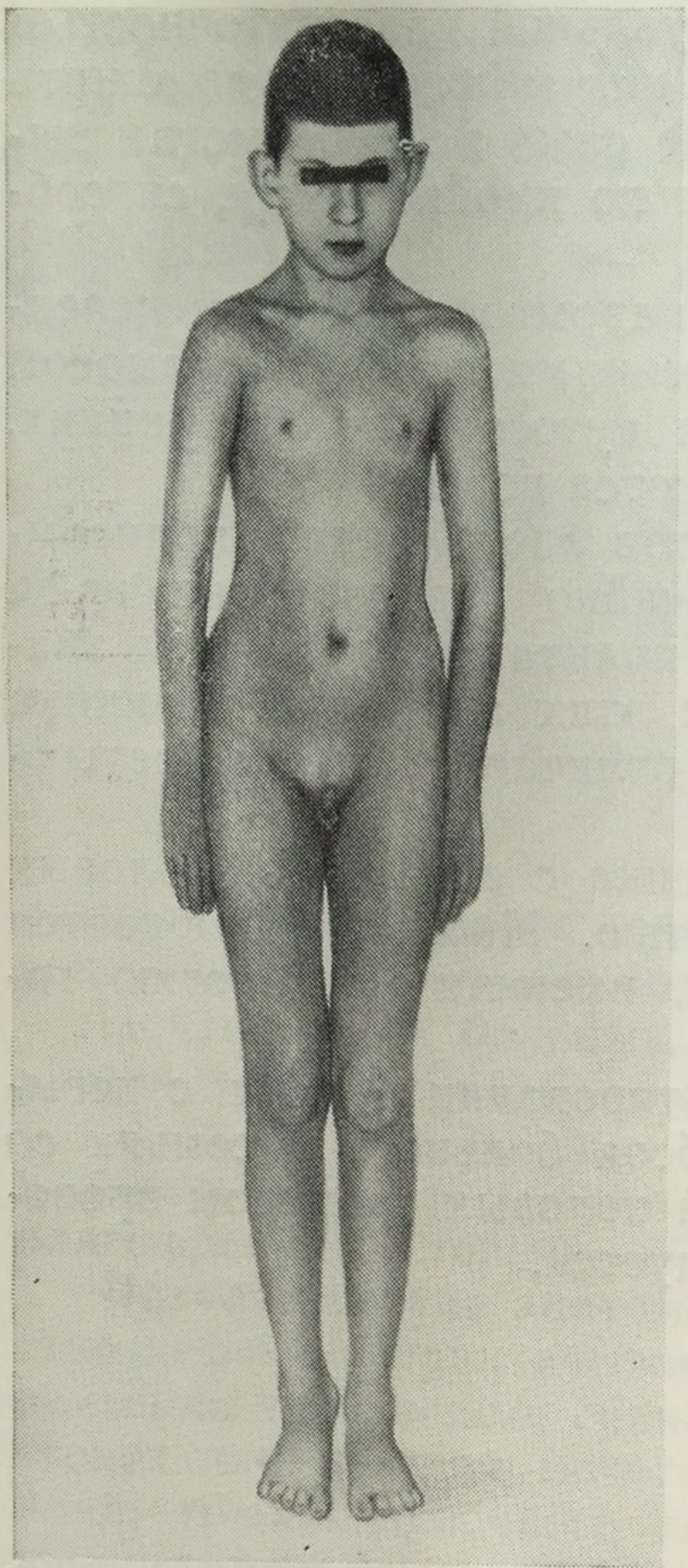


Рис. 88. Болезнь Клайнфелтера (47, XXУ). Особенности телосложения.

Умственная отсталость отмечается, по данным разных авторов, у 25—50% больных. Интеллектуальная недостаточность выражена, как правило, нерезко, в основном это пограничная умственная отсталость и дебильность различной тяжести. Больным свойственны астенические проявления и черты психического инфантилизма: неустойчивость внимания, повышенная отвлекаемость и утомляемость, снижение работоспособности, повышенная внушаемость, снижение инициативности, недостаточное чувство ответственности и долга, неспособность к длительному волевому действию, незрелость суждений [Райская М. М., 1968].

Для синдрома Клайнфелтера характерна определенная диссоциация между недоразвитием интеллекта и незрелостью эмоционально-волевой сферы. В целом, как правило, интеллектуальное снижение выражено менее резко, чем эмоционально-волевые нарушения.

При электроэнцефалографическом обследовании выявляются

нают клинически проявляться в препубертатном и пубертатном возрасте (рис. 88).

В классических случаях взрослые мужчины имеют высокий рост, евнухоидное телосложение (длинные ноги, высокая талия, относительно широкий таз, отложение жира по женскому типу), склонность к ожирению, гинекомастию. Подмышечное оволосение выражено недостаточно, на лобке оволосение по женскому типу, растительность на лице незначительная или отсутствует. У больных часто встречаются различные диспластические признаки: уплощенный затылок, гипертелоризм, эпикант, выступающие надбровные дуги, высокое небо, неправильный рост зубов, приросшие мочки, укороченные и искривленные V пальцы. Мускулатура развита слабо, плечи узкие, грудная клетка уплощена. Половой член нормальных размеров или уменьшен, яички значительно уменьшены ($1 \times 1,5$ см), мягкие, безболезненные.

Среди дерматоглифических признаков нередко встречаются поперечная складка, дистальное расположение трирадиуса, увеличение частоты дуг на пальцах, снижение гребневого счета.

признаки, свойственные более младшему возрасту: увеличение количества медленных волн, отставание формирования альфа-ритма, генерализованные изменения электрической активности. По мнению А. М. Годиновой (1965), это связано с нарушением деятельности центральных нейроэндокринных регуляторных механизмов.

Рентгенологические исследования обнаруживают чаще, чем в популяции, различные аномалии позвоночника и нарушение окостенения (ускорение или замедление). Исследование спермы выявляет зрелые формы сперматозоидов только в очень редких случаях. Как правило, обнаруживается олиго- или азооспермия. В пунктате яичка находят гиперплазию клеток Лейдига, гиалинизацию семенных канатиков. Уровень фолликулостимулирующего гормона значительно повышен.

Клинически у ребенка старшего возраста, подростка и взрослого синдром Клайнфелтера можно только заподозрить. Окончательный диагноз ставится при лабораторном обследовании.

При исследовании соскоба со слизистой оболочки щеки у больных с полисомией X в ядрах лейкоцитов обнаруживаются тельца Барра (половой хроматин), которые соответствуют лишним (инактивированным) X-хромосомам — одно тельце Барра при синдроме XXУ, два — при синдроме XXXУ и т. д. (рис. 89) (до 5% клеток с половым хроматином находят в норме).

Кариологические находки довольно разнообразны: в большинстве случаев обнаруживается классический кариотип 47, XXУ (рис. 90); встречаются и кариотипы 48, XXXУ; 49, XXXХУ (рис. 91), а также различные формы мозаицизма: 47, XXУ/46, ХУ; 47, XXУ/46, ХХ; 47, XXУ/46, ХУ/46, ХХ и др.

Увеличение количества X-хромосом в кариотипе больных сопровождается углублением у них интеллектуального дефекта, расширением диапазона и увеличением тяжести дисплазий и пороков развития.

Так, все больные с кариотипом 48, XXXУ были выявлены среди умственно отсталых. У этих больных значительно чаще, чем при классическом синдроме Клайнфелтера, обнаруживаются

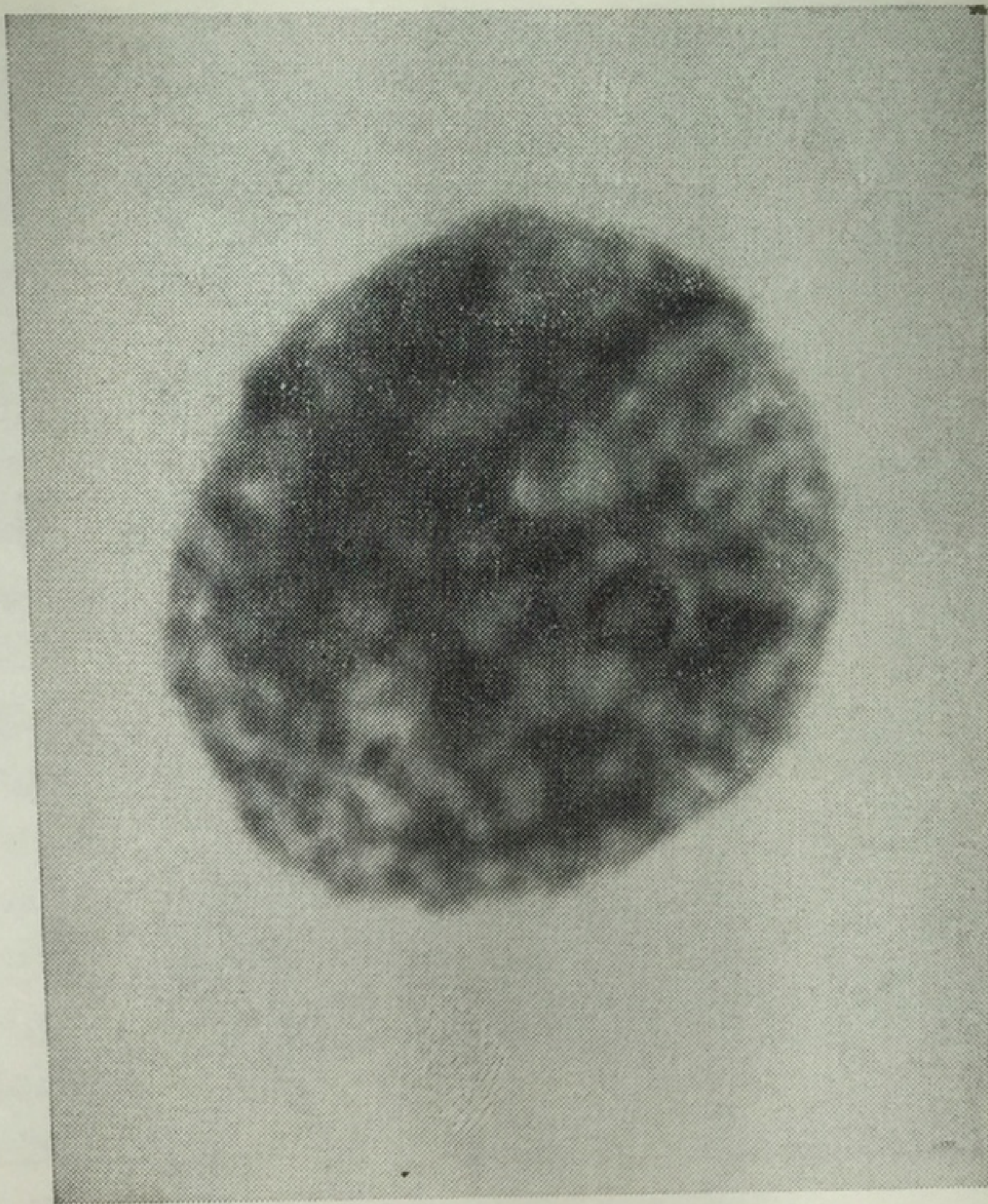


Рис. 89. Болезнь Клайнфелтера (49, XXXХУ). Тройной половой хроматин в ядре клетки слизистой оболочки полости рта.

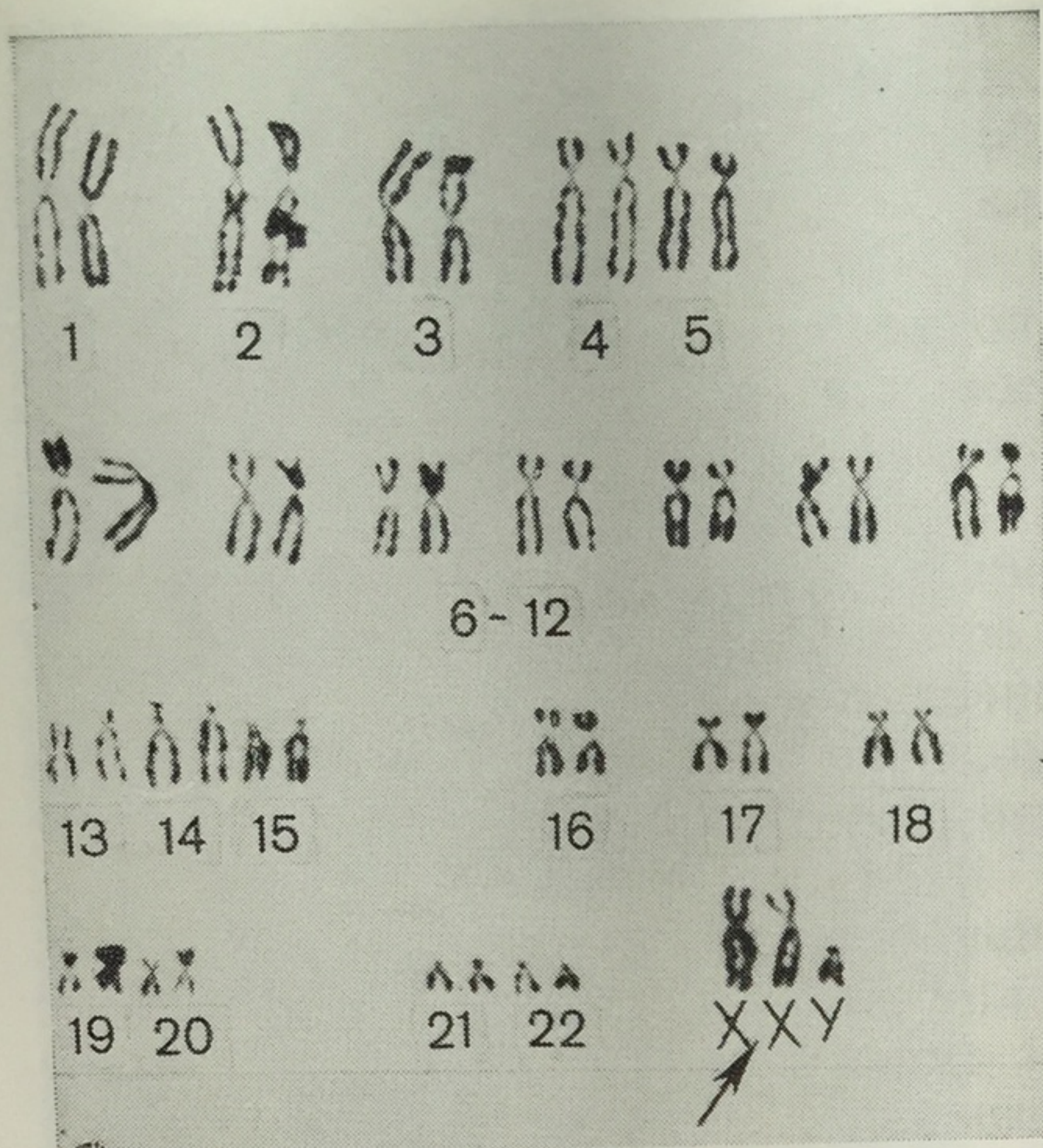


Рис. 90. Болезнь Клайнфелтера (47, XXY). Кариотип. Стрелкой указана патология хромосом.

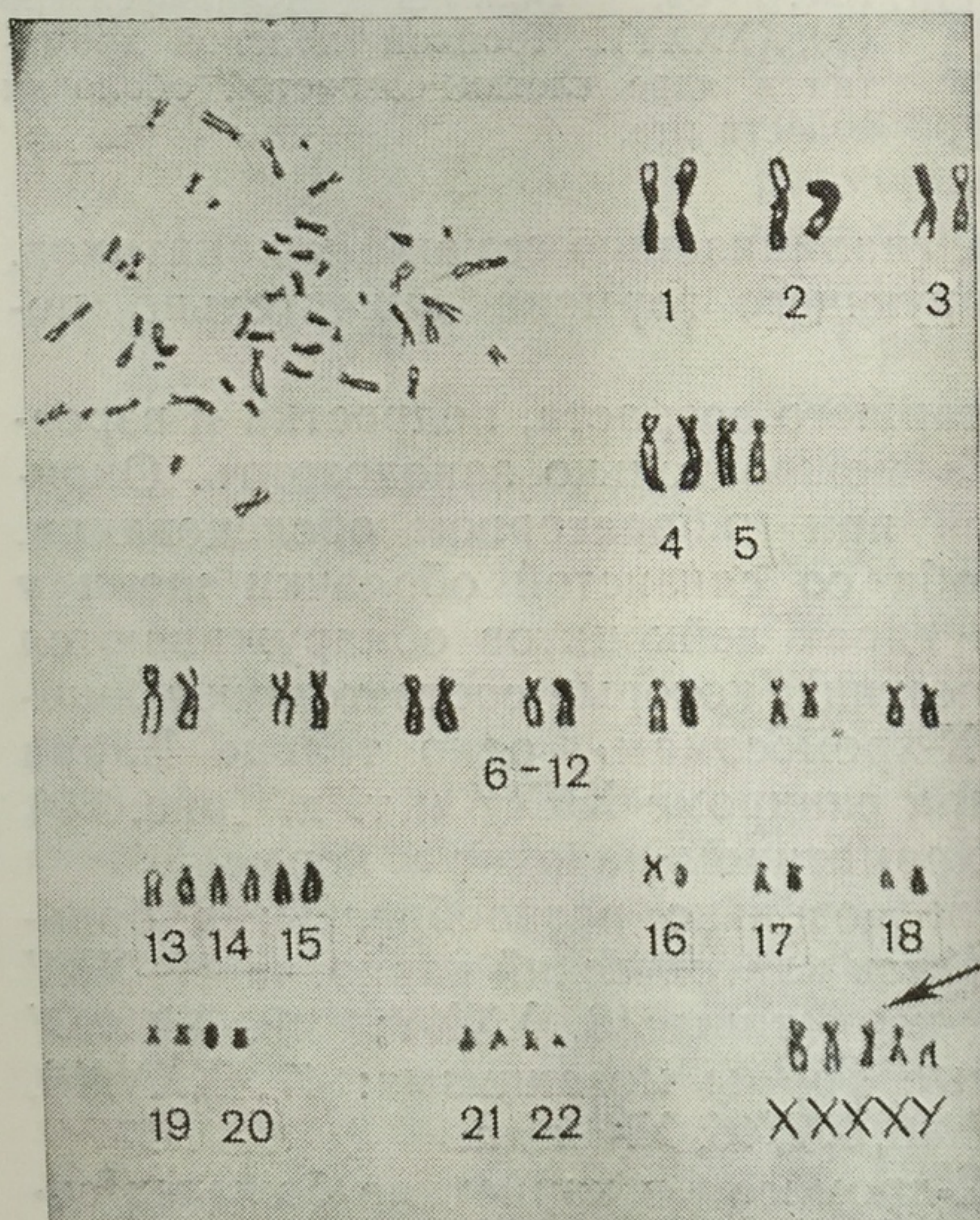


Рис. 91. Болезнь Клайнфелтера (49, XXXXY). Метафазная пластинка и кариотип. Стрелкой указана патология хромосом.

гипоплазия полового члена и мошонки, крипторхизм, более выражены нарушения осанки.

При трех лишних X-хромосомах (кариотип 49, XXXXY) симптомокомплекс настолько отличается от классического синдрома Клайнфелтера, что некоторые клиницисты выделяют его

в отде
сомию
чу J.
Пр
ется
рожде
Для
терны
лориз
ружны
ше вн
соглаз
ко уп
чик н
шой, ч
ближа
ме (р
ны
распо
(рис.
рокая
склад
нения
этой
но сг
вах
из-за
чевой
наруж
V пал
нижн
диагн
шейк
полож
межу
ми ст
(рис.
Ги
выра
поло
леньк
часто
сии н
что и
У
чае
ности
Л
наль

в отдельный синдром — тетра-
сомию X [Tumba A., 1972; Grou-
chy J. de, Turleau C., 1977].

При этом синдроме отмеча-
ется низкая масса тела при
рождении (в среднем 2600 г).
Для внешнего облика харак-
терны овальное лицо, гиперте-
лоризм, косой разрез глаз (на-
ружный край значительно вы-
ше внутреннего), эпикант, ко-
соглазие, спинка носа несколь-
ко уплощена, вдавлена, а кон-
чик носа вздернут. Рот боль-
шой, четко очерчен, иногда при-
ближается к треугольной фор-
ме (рис. 92). Ушные ракови-
ны большие, недоразвитые,
расположены ниже обычного
(рис. 93). Шея короткая, ши-
рокая, нередко с крыловидной
складкой; наблюдаются изме-
нения в позвоночнике. При
этой патологии часто затрудне-
но сгибание в локтевых суста-
вах и ограничена супинация
из-за синостоза локтевой и лу-
чевой костей. Почти всегда об-
наруживается клинодактилия
V пальцев кисти. Из аномалий
нижних конечностей нередко
диагностируют искривление
шейки бедра с его вальгусным
положением, расширение про-
межутка между I—II пальца-
ми стоп, искривление пальцев
(рис. 94, 95).

Гипогонадизм имеет резкую
выраженность. Как правило,
половой член и мошонка ма-
ленькие, яички маленькие и
часто эктопированы, при биоп-
сии находят те же изменения,
что и у больных с кариотипом XXУ.

Умственная отсталость при тетра-
сомии X у мужчин встре-
чается во всех случаях и обычно соответствует глубокой дебиль-
ности или имбецильности.

Лечение синдрома Клайнфелтера главным образом гормо-
нальное. Терапия препаратами мужских половых гормонов улуч-

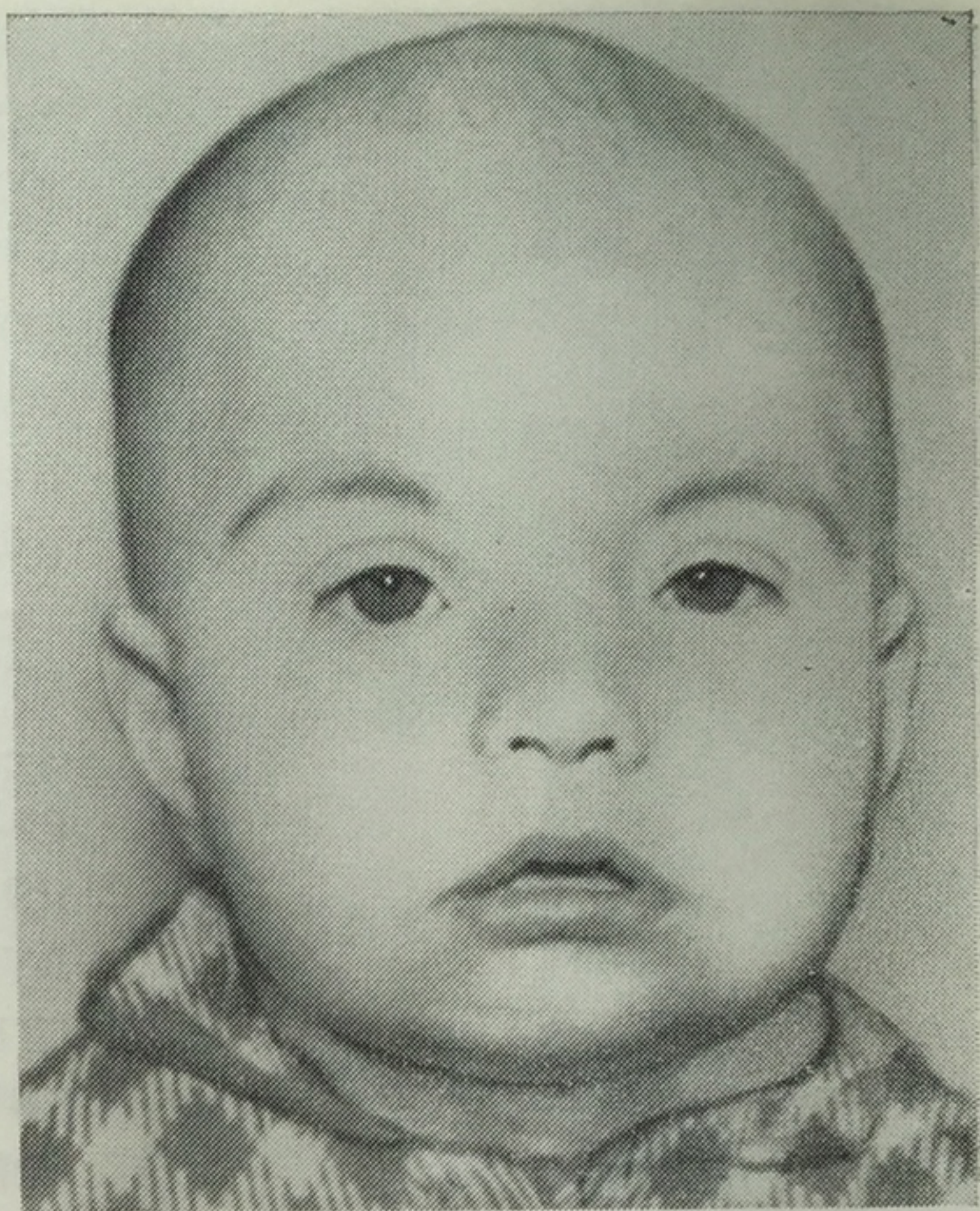


Рис. 92. Болезнь Клайнфелтера
(49, XXXXY). Ребенок 3 лет.

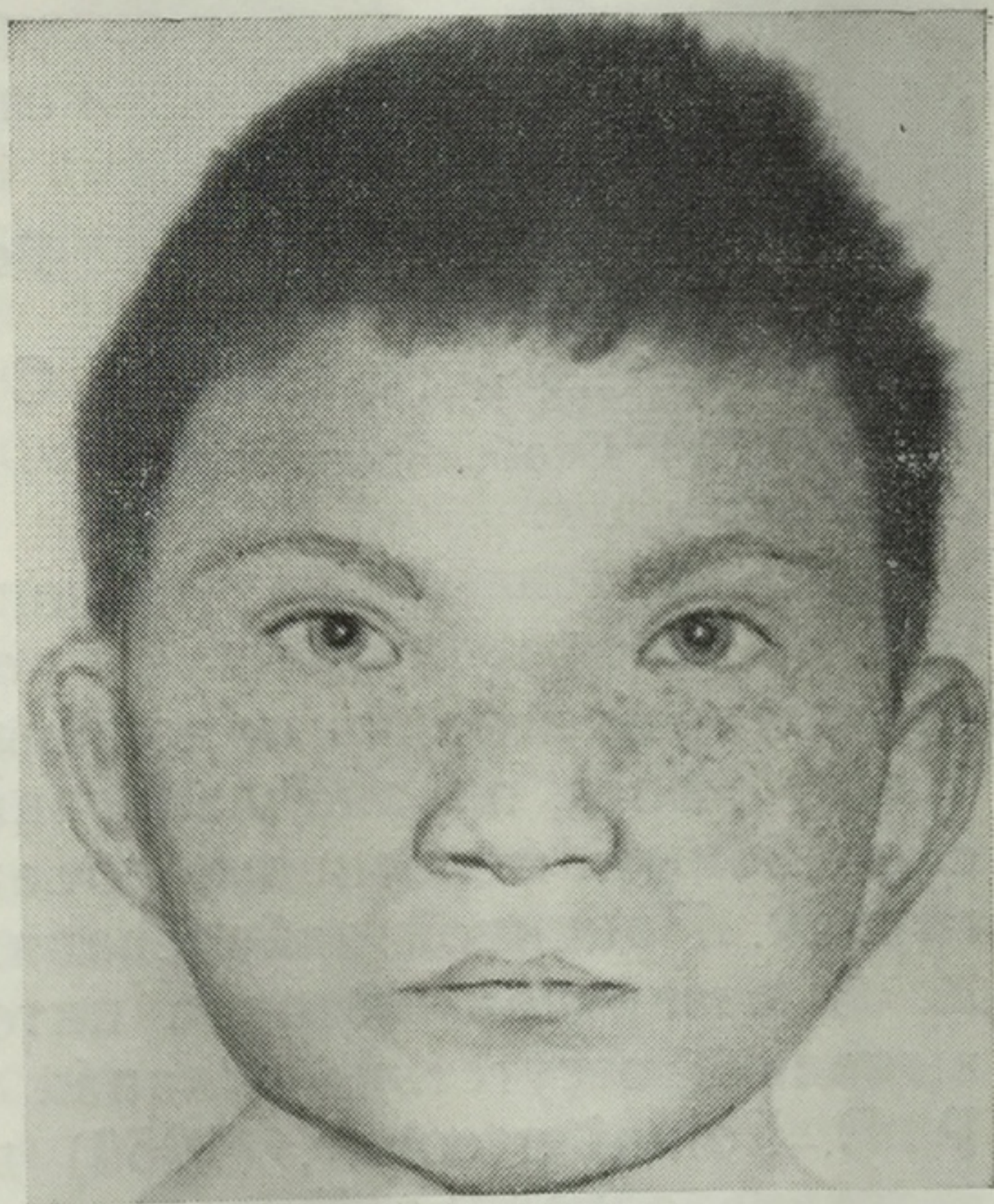


Рис. 93. Болезнь Клайнфелтера
(49, XXXXY). Ребенок 9 лет.

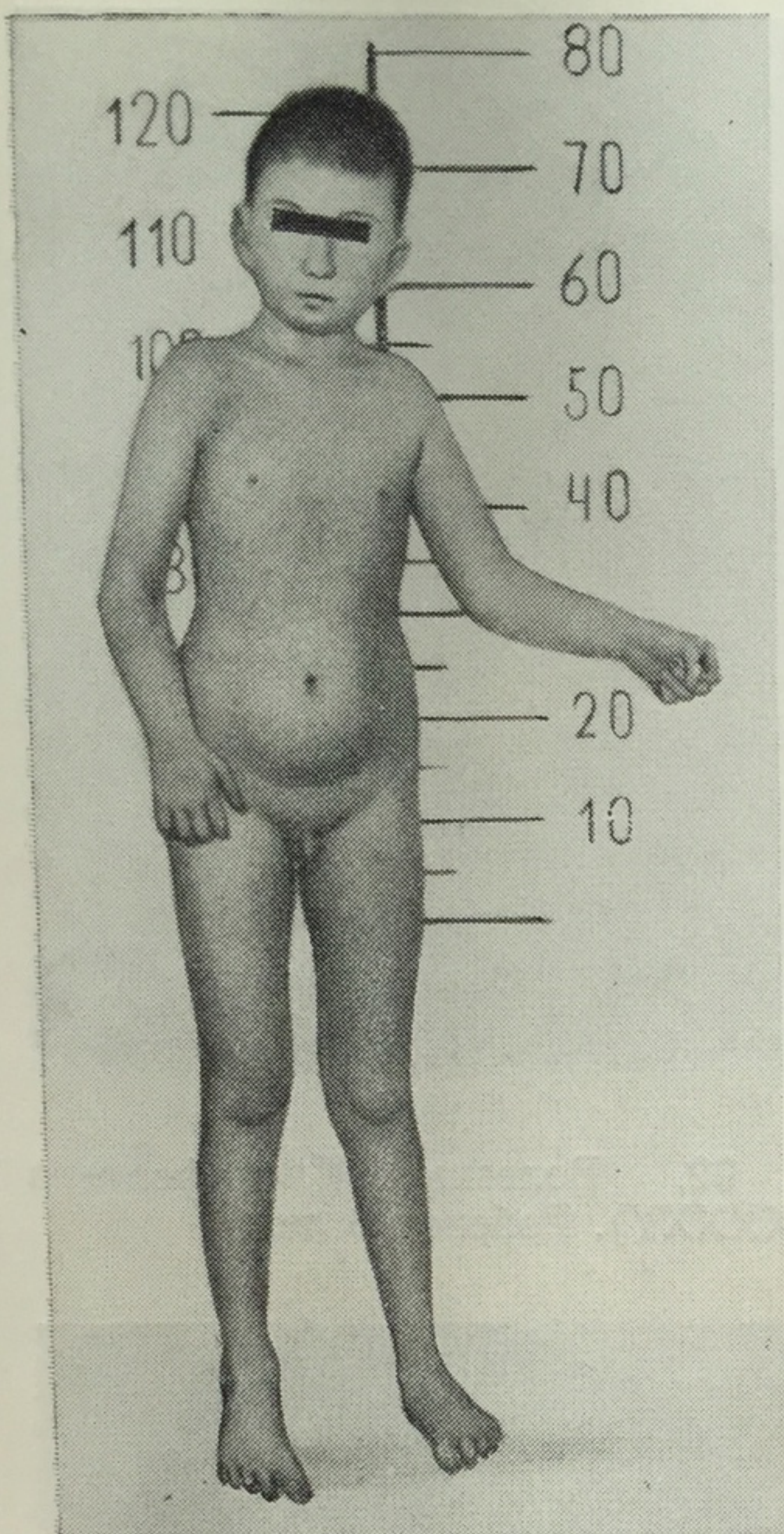


Рис. 94. Болезнь Клайнфелтера (49 XXXXY). Особенности телосложения.

отсутствием вторичных половых признаков и аменореей. В 1938 г. Н. Н. Turner, проанализировав клиническую картину 7 больных с подобным фенотипом, объединил их в одну нозологическую группу. Причиной заболевания считали дисфункцию гипофиза.

С развитием методов цитогенетики у таких больных было выявлено отсутствие в ядрах клеток полового хроматина, чему Р. Е. Polani и соавт. (1956) дали правильное объяснение — отсутствие одной из X-хромосом. Это подтвердили С. Е. Ford и соавт. (1959), обнаружив у больных с этим симптомокомплексом кариотип 45, X0.

Среди новорожденных девочек синдром Шерешевского — Тернера встречается с частотой 1 : 3000, а среди девочек, страдающих олигофренией, — 1 : 1500.

Клиническая картина. Фенотипические признаки синдрома Шерешевского — Тернера многочисленны и варьируют как по количеству, так и по проявлению.

Клинические симптомы заболевания могут обнаруживаться уже с первых дней жизни. Дети рождаются с маленькой массой

шает физическое состояние (увеличение мышечной силы, выносливости), способствует развитию наружных половых органов и некоторому повышению либидо и потенции. Назначают внутримышечные инъекции 0,5—1 мл 1% или 5% раствора тестостерона пропионата 2—3 раза в неделю или 0,5—1 мл сустанона-250 1 раз в месяц, а также 5—10 мг метилтестостерона сублингвально 2—3 раза в день и др. Однако к гормональному лечению следует относиться осторожно при умственной отсталости у больных, так как оно повышает сексуальное влечение. Выраженную гинекомастию лечат обычно хирургическим путем. При неглубоком интеллектуальном снижении применяют психостимуляторы и нейрометаболические препараты, как и при других формах умственной отсталости.

Болезнь Шерешевского—Тернера

Синонимы: синдром Тернера, моносомия X.

В 1925 г. Н. А. Шерешевский описал 20-летнюю девушку низкого роста с кожной складкой на шее,

Рис.
фелте
кривл

тела
(45—
шей,
ный,
оста

И
дряб

Е
встр

ской
скла

разр
неко

(192
Дов

(кос
вилл

С
кая,

обна
ных

уко
пия

част
IV

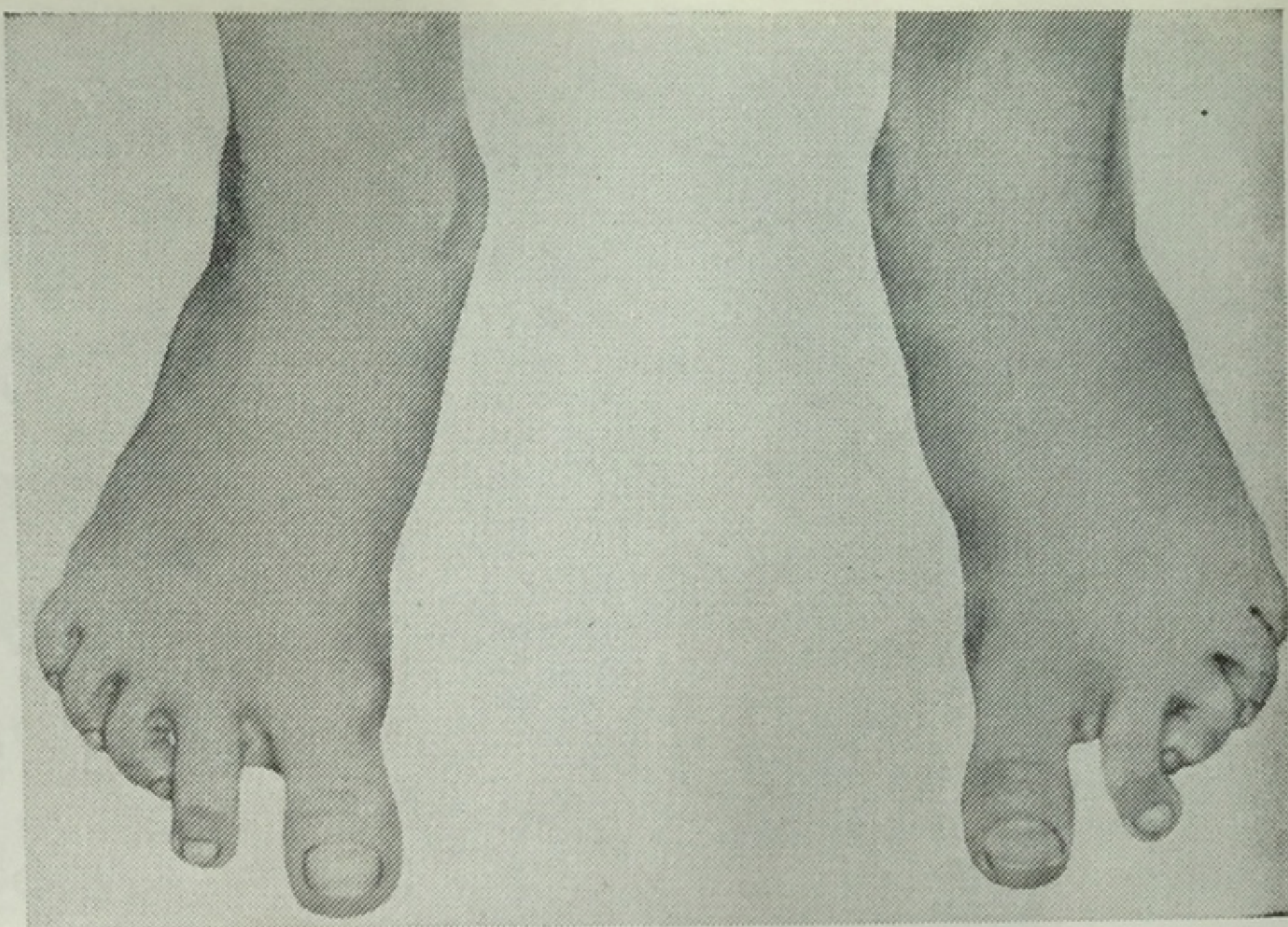
деф

лич

сла
ван
не в

лиш

Рис. 95. Болезнь Клайн-Фелтера (49 XXXXY). Искривление пальцев стоп.



тела (2500—2900 г), длина тела также ниже средних цифр (45—47,5 см), с избытком кожи на заднебоковых поверхностях шеи, лимфатическим отеком кистей и стоп. Отек невоспалительный, довольно плотный и исчезает на втором году жизни, иногда оставляя пастозность на дорсальной поверхности пальцев.

Избыток кожи может обусловить кожную складку или только дряблость кожи, а позднее формируется «крыловидная» складка.

В подростковом возрасте, а также у взрослых низкий рост встречается очень часто (150—153 см), тип телосложения мужской (рис. 96, 97). Короткая и широкая шея с крыловидными складками, низкий рост волос на затылке, антимоногоидный разрез глаз, эпикант, низко расположенные ушные раковины и некоторая гипомимия дали основание Н. А. Шерешевскому (1925) говорить о «лице сфинкса» при этом синдроме (рис. 98). Довольно часто обнаруживается различная глазная патология (косоглазие, птоз и др.). Отмечается микроретрогнатия, неправильное расположение зубов, высокое небо.

Скелетные нарушения разнообразны: грудная клетка широкая, «щитообразная», верхний диаметр больше нижнего; может обнаруживаться гипоплазия I позвонка или сращение I и II шейных позвонков; кисти широкие, IV и V пальцы укорочены из-за укорочения соответствующих пястных костей (брахиметакарпия), клинодактилия V пальцев, локтевые и коленные суставы часто деформированы (вальгусное положение), укорочены III и IV пальцы стоп, часто встречается синдактилия на стопе, ногти деформированы.

На коже лица, туловища, конечностей нередко видны различной величины пигментные пятна.

Наружные половые органы недоразвиты, отсутствуют или слабо развиты молочные железы, ареолы почти не пигментированы, втянутые соски широко расставлены, оволосение на лобке не выражено, почти всегда отсутствуют менструации.

Типично недоразвитие внутренних половых органов: влагалище длинное и узкое, матка гипопластична, шейка матки укороченная.

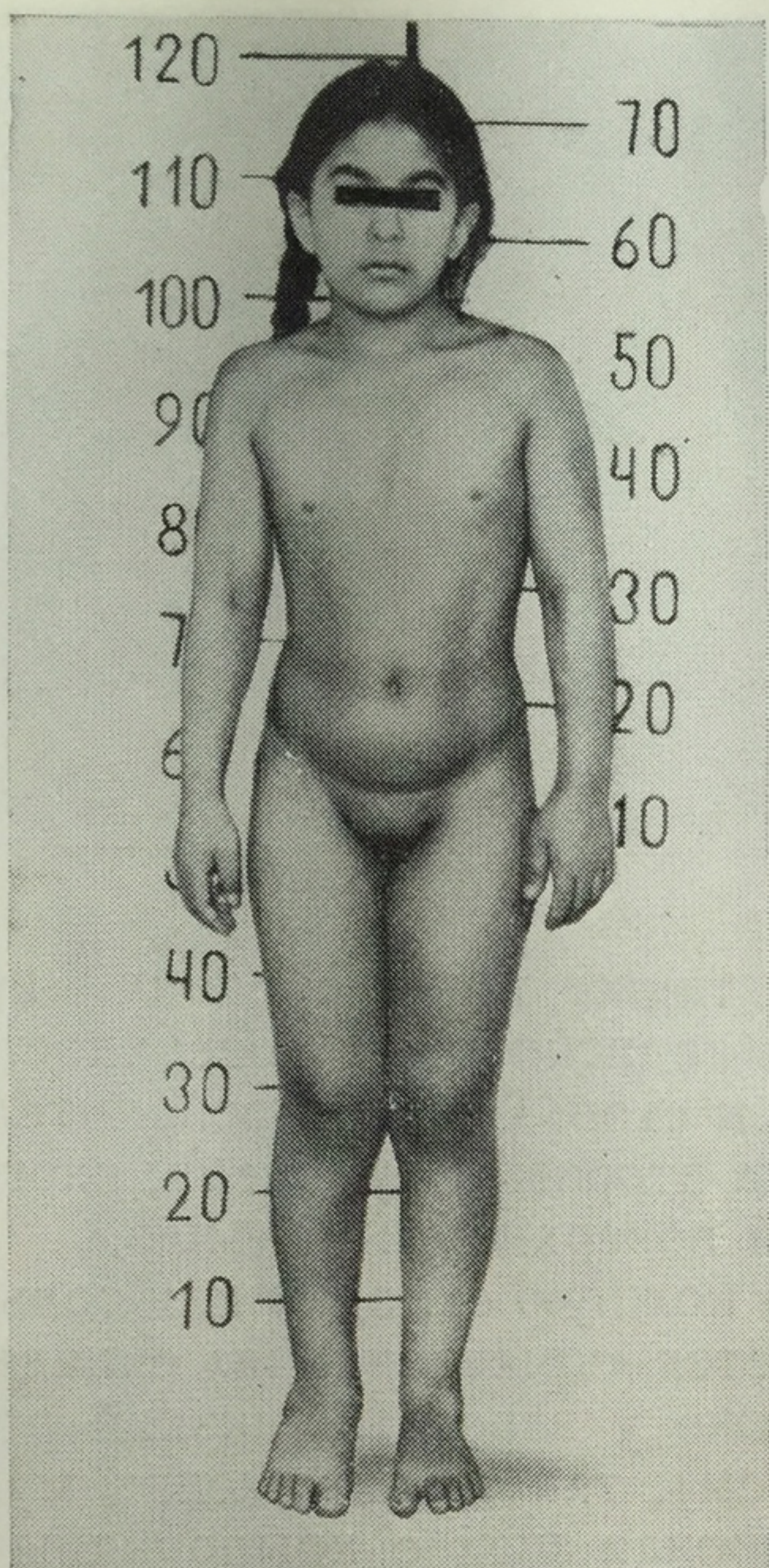


Рис. 96. Болезнь Шерешевского — Тернера. Особенности телосложения.

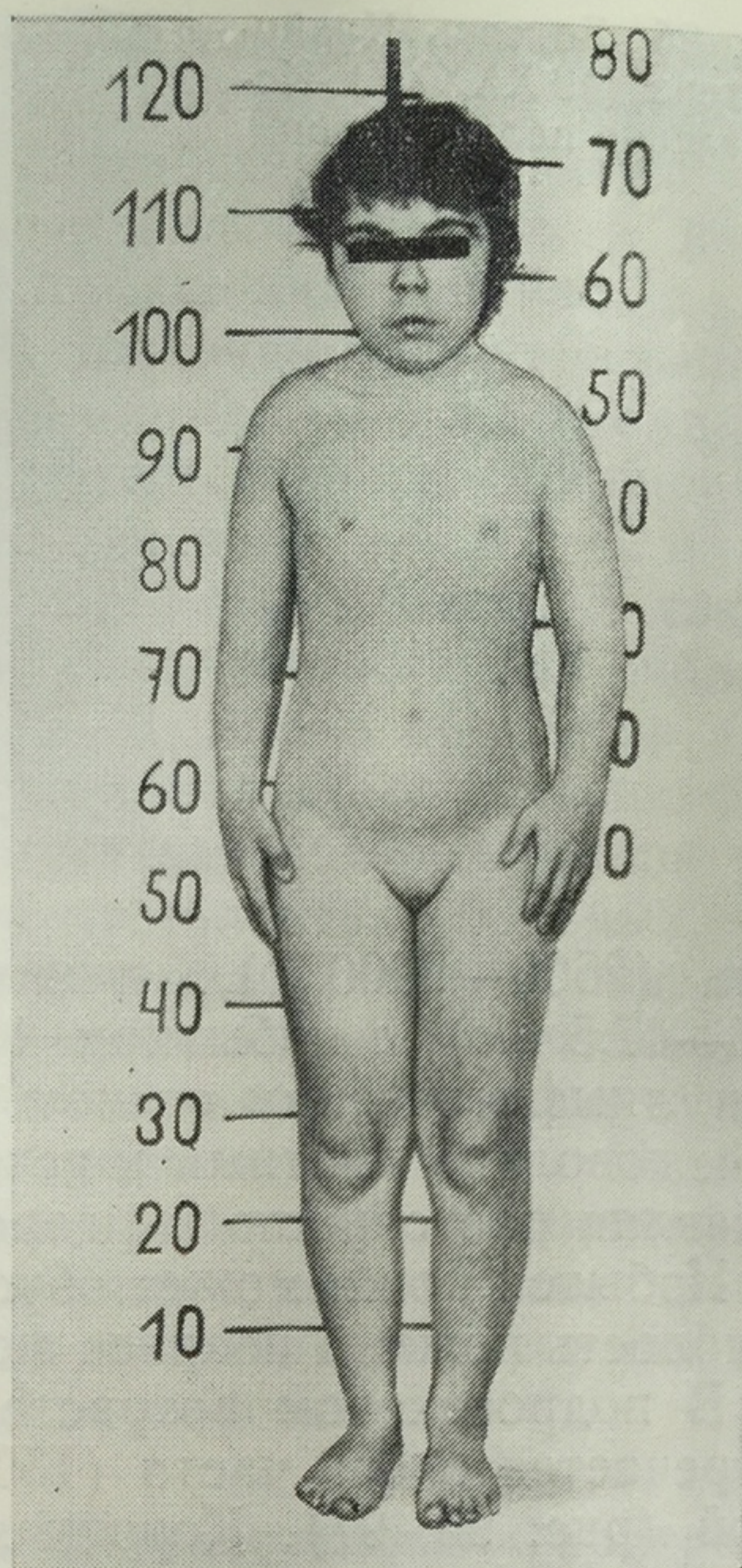


Рис. 97. Болезнь Шерешевского — Тернера. Типичные лицо и телосложение.

рочена или раздвоена, на месте яичников — фиброзные тяжи с участками яичниковой ткани, содержащей примордиальные фолликулы. Вследствие недоразвития яичников отмечается эстрогенная недостаточность.

Пороки сердца диагностируют почти у четверти больных; чаще это коарктация аорты, стеноз легочной артерии, незаращение межжелудочковой перегородки, артериального протока. Реже можно обнаружить патологию почек (гипоплазия, гидронефроз и др.).

При дерматоглифическом обследовании находят дистальное расположение осевого трирадиуса, поперечную ладонную складку, увеличение частоты узоров в области гипотенара, высокий гребневой счет.

Интеллектуальное развитие больных с синдромом Шерешевского — Тернера в большинстве случаев нормальное или близкое к норме, но умственная отсталость встречается все же значительно чаще, чем в популяции, достигая в отдельных случаях олигофрении в степени имбецильности.

Бо.
торые
циона
капри
время
часто
Пр
фичес
ляется
низко
с бет
насла
ленны
на ра
 возбу
бужд
ний
1965]
Д
шевс
ждае
следо
обол
мати
тель
ряду
Х-хр
В
дава
мосо
XXX
и с м
риот
и мо
цеву
го п.
J
втор
ческ
16 л
эстр
0,05
во в
ние,
гаю
про
втор
Gru
ческ

Больным свойственны некоторые черты недоразвития эмоционально-волевой сферы: они капризны, упрямы и в то же время повышено внушаемы, часто эйфоричны.

При электроэнцефалографическом исследовании выявляется доминирование быстрых низкоамплитудных колебаний с бета-ритмом, которые иногда наслаиваются на низкие медленные волны, что указывает на распространенное корковое возбуждение, отражающее возбуждение стволовых образований мозга [Годинова М. Н., 1965].

Диагноз синдрома Шерешевского — Тернера подтверждается кариологическим исследованием. При этой аномалии в ядрах клеток слизистой оболочки рта обычно не обнаруживается полового хроматина, хотя у 20% больных встречается хроматинположительный вариант синдрома. Это объясняется мозаицизмом — наряду с аномальным клоном существует нормальный с двумя X-хромосомами.

Выявляются и другие мозаичные варианты, которые могут давать 2 и больше телец Барра (по количеству лишних X-хромосом), например кариотипы 45, X0/47, XXX, 45, X0/46, XX/47, XXX, а также более сложные случаи мозаицизма, в том числе и с мужским кариотипом. Помимо «регулярной» моносомии (кариотип 45, X0, рис. 99), встречающейся в 55—60% всех случаев, и мозаицизма, обнаруживают изохромосому (46, XX q1), кольцевую X-хромосому (46, XX, r), делецию короткого или длинного плеча X-хромосомы, транслокацию X/X и т. д.

Лечение направлено на увеличение длины тела и развитие вторичных половых признаков. Для этого назначают анаболические стероиды (неробол, ретаболил и др.) в возрасте до 15—16 лет, а после 16 лет проводится длительная курсовая терапия эстрогенами: в течение 3 нед назначают этинилэстрадиол по 0,05—0,1 мг 2 раза в день, затем на неделю делают перерыв, во время которого появляется менструальноподобное кровотечение, затем снова вводят эстрогены. Некоторые авторы предлагают начинать лечение эстрогенами с 12 лет и сочетать их с прогестинами — по 5 мг ацетоксипрогестерона в день во время второй половины курса лечения этинилэстрадиолом [Conta F. A., Grumbach H. H., 1982]. Гормональное лечение улучшает и психическое состояние больных.



Рис. 98. Болезнь Шерешевского — Тернера. Типичное лицо.

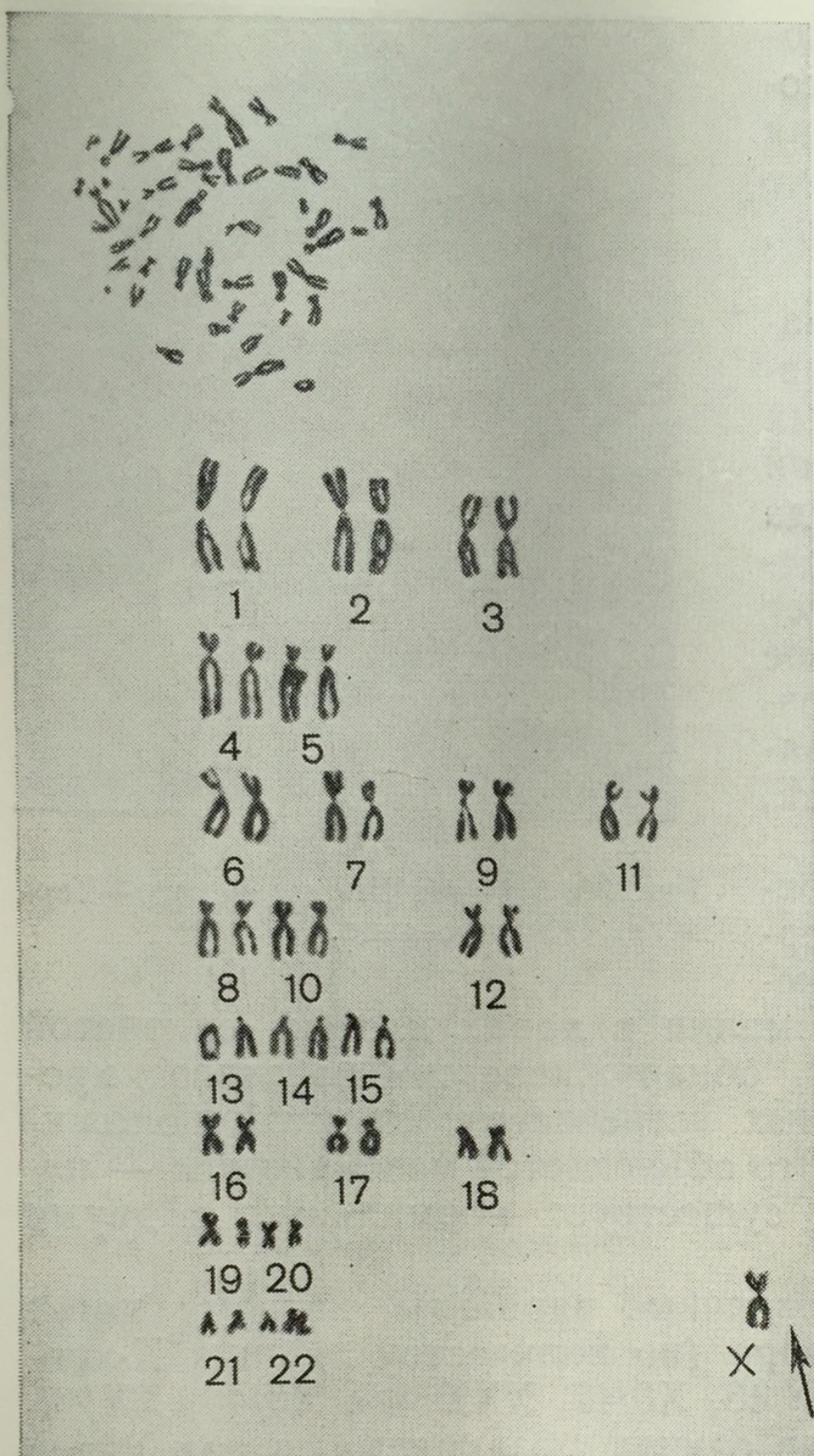


Рис. 99. Болезнь Шерешевского — Тернера. Метафазная пластинка и кариотип. Стрелкой указана патология хромосом.

данная аномалия встречается с частотой 1:1000—1:1200; женщин, имеющих кариотип 47, XXX, значительно больше среди пациенток психиатрических больниц; более 1% девочек, страдающих слабоумием, имеют эту хромосомную патологию.

Фенотипические проявления трисомии X разнообразны и случаи установления диагноза по клинической картине очень редки. Наиболее часто встречаются телосложение по мужскому типу, изменение формы черепа, гипертелоризм, эпикант, уплощенное переносье, высокое небо, неправильный рост зубов, изменение формы и расположения ушных раковин, укорочение и искривление V пальцев. С увеличением числа X-хромосом (48, XXXX, 49, XXXXX и т. д.) количество врожденных аномалий и их выраженность значительно возрастают [Dryer R. E. et al., 1979].

Прогноз для жизни благоприятный. Потомства больные не имеют, хотя опубликованы единичные наблюдения женщин с кариологически подтвержденным синдромом Шерешевского—Тернера, родивших здоровых детей [Wray H. L. et al., 1981].

Трисомия X

Синоним: синдром трипло-X.

Р. А. Jacobs и соавт. (1959) впервые описали больную с кариотипом 47, XXX.

Дальнейшие наблюдения показали, что женщины с этой хромосомной патологией не обладают каким-то определенным клиническим симптомокомплексом, хотя некоторые признаки встречаются у них чаще, чем в популяции, поэтому определение «синдром» для данной патологии не совсем правомочно. Больные с трисомией X рождаются, как правило, у более пожилых родителей. Среди новорожденных девочек

У женщин с трисомией X довольно часто встречаются различные аномалии внутренних органов, нарушение деятельности желез внутренней секреции, описаны нарушения менструального цикла, бесплодие и преждевременный климакс.

При дерматоглифическом обследовании чаще, чем в норме, находят поперечную ладонную борозду, увеличение частоты дуг и снижение общего гребневого счета.

Интеллектуальное снижение от пограничной умственной отсталости до различных степеней олигофрении отмечается у двух третей больных. Половина детей с умственной отсталостью имеют более выраженные речевые нарушения, чем обычно при данном уровне интеллектуального снижения. Большинство девочек отличаются послушанием, старательностью. Выраженные нарушения поведения отмечаются только в единичных случаях и объясняются, по-видимому, влиянием экзогенных вредностей и социально-педагогической запущенностью. Критика к своему состоянию сохраняется у некоторых больных даже с выраженным интеллектуальным дефектом.

При тетрасомии X гораздо чаще, чем при трисомии, встречается глубокая умственная отсталость. Среди женщин с полисомией X увеличена частота психических заболеваний (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, эпилепсия).

Диагноз полисомии устанавливается при цитологическом обследовании. Исследование буккального соскоба обнаруживает в ядрах клеток двойной половой хроматин при трисомии X, тройной при тетрасомии X и т. д.

Исследование кариотипа выявляет увеличенное по сравнению с нормой число X-хромосом (рис. 100). Встречаются многочисленные мозаичные формы этих аномалий — 47, XXX; 48, XXXX; 47, XXX/46, XX; 47, XXX/48, XXXX и множество других вариантов.

Лечение полисомии по половым хромосомам у женщин сво-

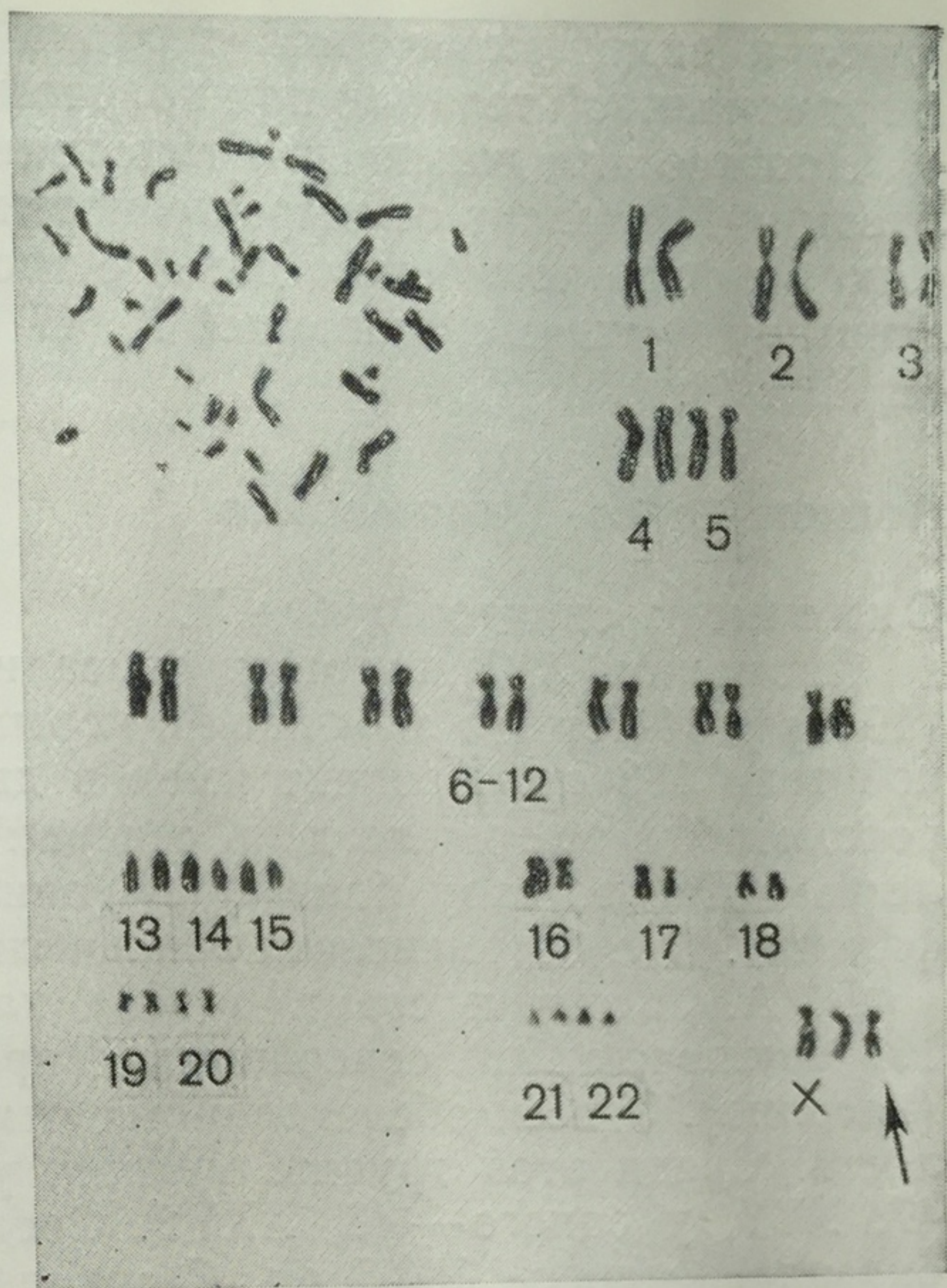


Рис. 100. Трисомия X. Метафазная пластинка и кариотип. Стрелкой указана патология хромосом.

дится к симптоматической терапии обнаруженных расстройств и гормональной терапии при половом инфантилизме.

Прогноз для жизни при трисомии X благоприятный, при полисомии X зависит от выраженности врожденных уродств. Описано большое количество детей с хромосомной патологией, рожденных у женщин с трисомией X (47, XXУ; 47, XXX; трисомия 21; 48, XXУУ).

Полисомия по Y-хромосоме

Синоним: синдром дубль Y.

Аномалию XYУ впервые описали А. А. Sandberg и соавт. (1961) у 44-летнего мужчины с нормальным интеллектом и длиной тела 183 см. Пациент имел в двух браках многочисленное потомство, в том числе дочь с первичной аменореей, сына с болезнью Дауна, пару близнецов (один из них умер в синей асфиксии). Две беременности закончились спонтанными абортами.

Р. А. Jacobs и соавт. (1965) кариологически обследовали 197 заключенных, совершивших правонарушения с агрессией (насилие). У всех обследованных отмечалась умственная отсталость. Среди этой группы мужчин у 7 человек был кариотип 47, XYУ, у одного — 48, XXУУ. Средняя длина тела этих лиц оказалась равной 182,5 см. С тех пор Y-хромосому стали считать связанной с агрессивным поведением и высокорослостью.

Частота аномалии у новорожденных мальчиков составляет 1:840 [Smith D., 1982] и возрастает до 10% в популяции высокорослых мужчин (выше 200 см).

Клиническая картина. Фенотипические проявления анеуплоидии полиморфны, но имеются клинические симптомы, позволяющие заподозрить эту хромосомную патологию. Большинство авторов отмечают ускорение роста в детском возрасте. Длина тела взрослых мужчин также увеличена и составляет в среднем 186 см. Пациенты часто имеют евнухоидное телосложение: высокую талию, длинные ноги, относительно широкий таз, отложение жира по женскому типу (рис. 101). Нередко отмечаются различные физические аномалии: микроцефальный череп, грубые черты лица, выступающие надбровные дуги и переносье, увеличенная нижняя челюсть. Часто обнаруживаются высокое небо, неправильный рост крупных зубов с дефектами зубной эмали, большие ушные раковины с приросшей мочкой. Выявляют также легкую экскавацию грудины, патологию коленных и локтевых суставов (вальгусная девиация), молотчкообразные пальцы, вальгусное положение I пальца стопы, радиоульнарный синостоз. При рентгенологическом исследовании иногда определяется отставание костного возраста. Нередко у больных описывают различные нарушения половой сферы (крипторхизм, дисплазия гениталий, гипогонадизм, оволосение по женскому типу, бесплодие), но в большинстве случаев половая функция не страдает и они имеют здоровых детей.

Дерматоглифическая картина не является определяющей; ряд авторов отмечают некоторое увеличение дуг и снижение общего гребневого счета.

Неврологические изменения непостоянны: легкий интенционный тремор, мышечная слабость и плохая «тонкая моторика».

Признаки интеллектуальной недостаточности обнаруживаются у 30—40% пациентов. Чаще это пограничная умственная отсталость или легкая дебильность, осложненные эмоционально-волевыми нарушениями. Более глубокое интеллектуальное недоразвитие встречается значительно реже.

У больных обнаруживаются ригидность, тугоподвижность мыслительных процессов, нередко проявляющаяся в замедлении речи и моторики. Критика к своему состоянию, как правило, снижена.

Психическое состояние у детей с кариотипом 47, ХУУ и умственной отсталостью определяется, как правило, психопатоподобными расстройствами, среди которых часто наблюдаются дисфорические проявления с враждебностью и агрессивностью к окружающим, взрывчатостью, расторможение и извращение влечений, что в сочетании с повышенным стремлением к самоутверждению нередко приводит к антисоциальным поступкам.

По данным В. А. Кубасова (1983), интеллектуально сохраненные дети с анеупloidией ХУУ также часто бывают недостаточно критичны к себе, они самоуверенны, импульсивны, склонны к действиям «напролом», не думают о последствиях. Отмечается мозаичность клинических симптомов: истероподобные проявления (демонстративность поведения, хвастовство, лживость, стремление обратить на себя внимание) сочетаются с аффективной неустойчивостью, взрывчатостью. Повышенное стремление к самоутверждению выражается в чрезмерной коммуникабельности, но истинное лидерство, к которому они часто стремятся, достигается не всегда, чему мешает в ряде случаев недоброжелательная, а порой даже враждебная настроенность к окружающим.

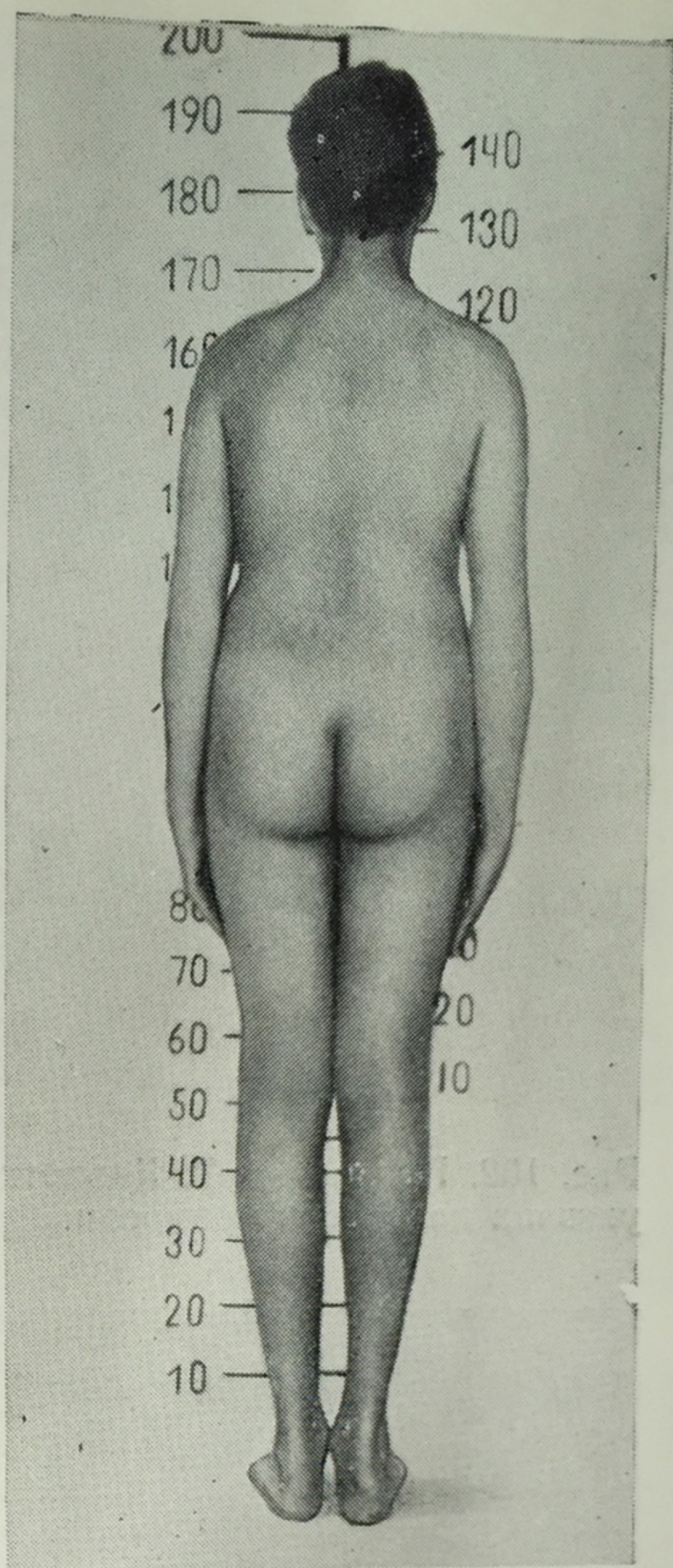


Рис. 101. Конституция ХУУ. Особенности телосложения.

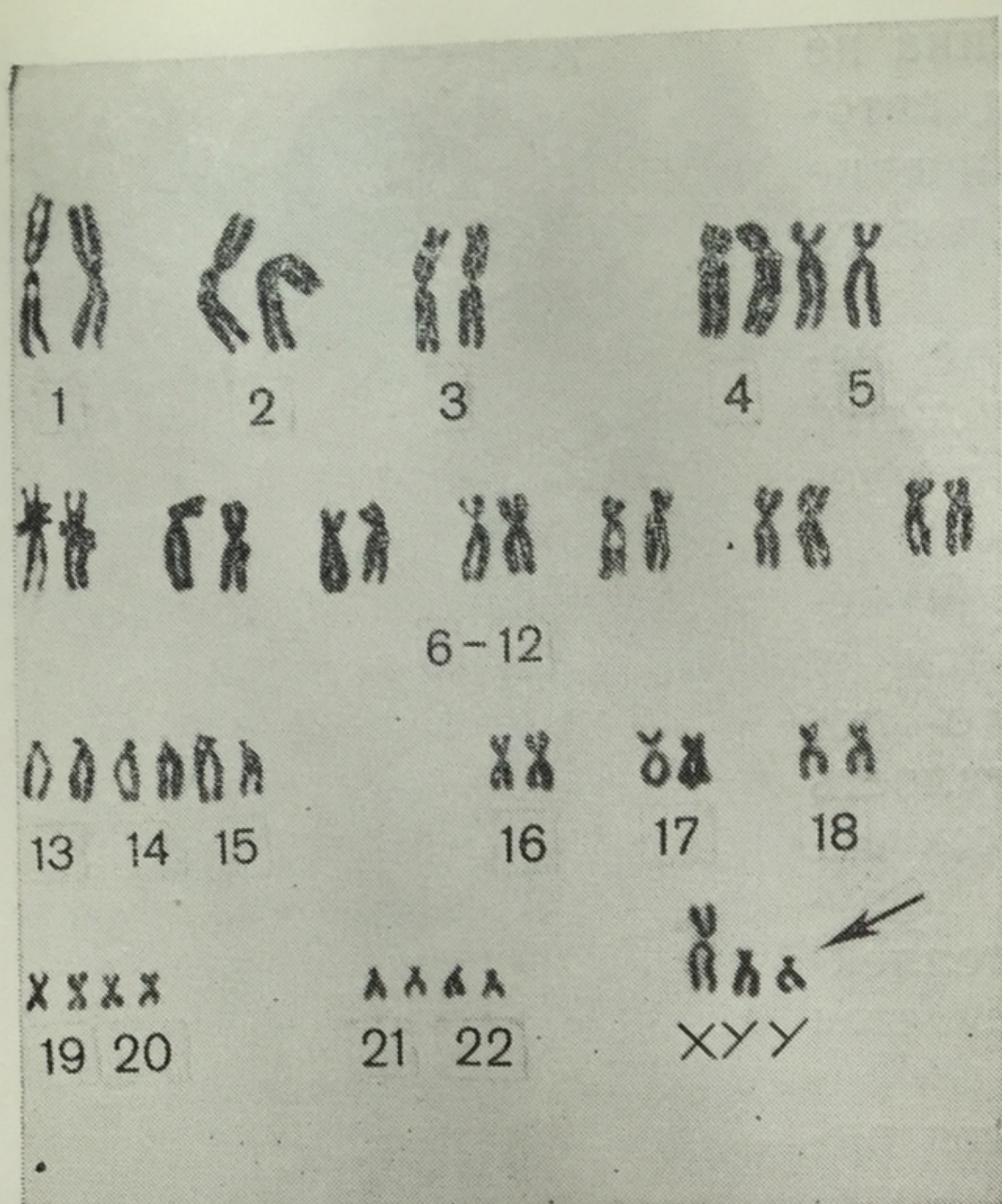


Рис. 102. Полисомия Y. Кариотип. Стрелкой указана патология хромосом.

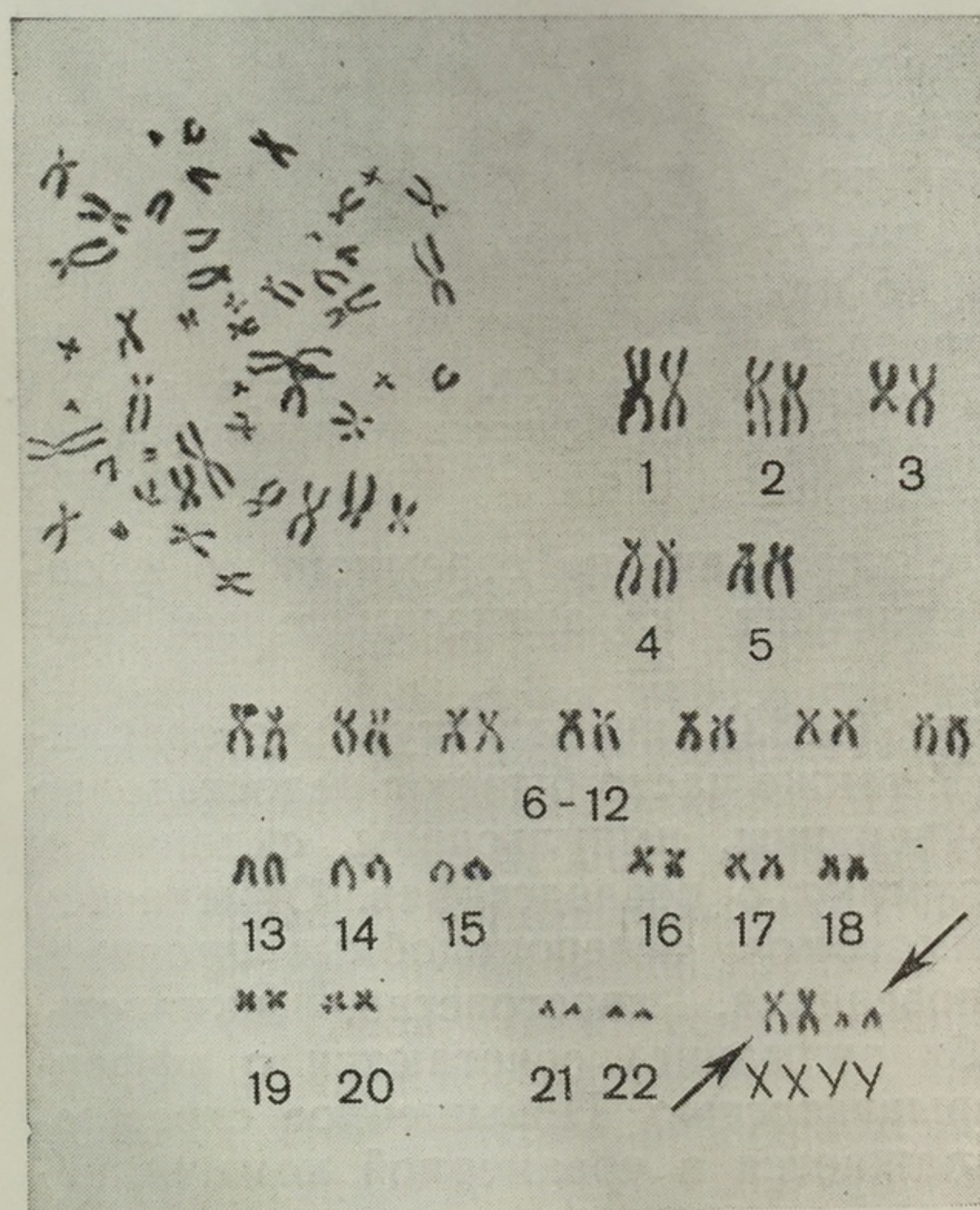


Рис. 103. Двойной набор половых хромосом (48, XXYY). Метафазная пластинка и кариотип. Стрелкой указана патология хромосом.

Грубые расстройства поведения и гиперсексуальность, свойственные умственно отсталым больным, у интеллектуально сохранных пациентов с анеуплоидией ХУУ, как правило, отсутствуют. Тем не менее эти больные часто не способны к длительной целенаправленной деятельности. Они неусидчивы, отвлекаемы, пресыщаемы, эмоционально лабильны, по малейшему поводу конфликтуют, могут давать неуправляемые и неадекватные аффективные реакции, с трудом купируемые медикаментами.

При кариологическом исследовании обнаруживают две (реже больше) Y-хромосомы как самостоятельно, так и в различных сочетаниях с другими аномалиями половых хромосом (рис. 102).

В качестве экспресс-метода диагностики дополнительной Y-хромосомы исследуют буккальный соскок с помощью люминесцентной микроскопии. Обнаружение двойного Y-хроматина говорит о лишней Y-хромосоме.

Прогноз в отношении жизни благоприятный. Имеются данные об увеличении частоты хромосомных аномалий у потомства [Stoll C. et al., 1979].

Двойной набор половых хромосом

Синоним: синдром дубль ХУ.

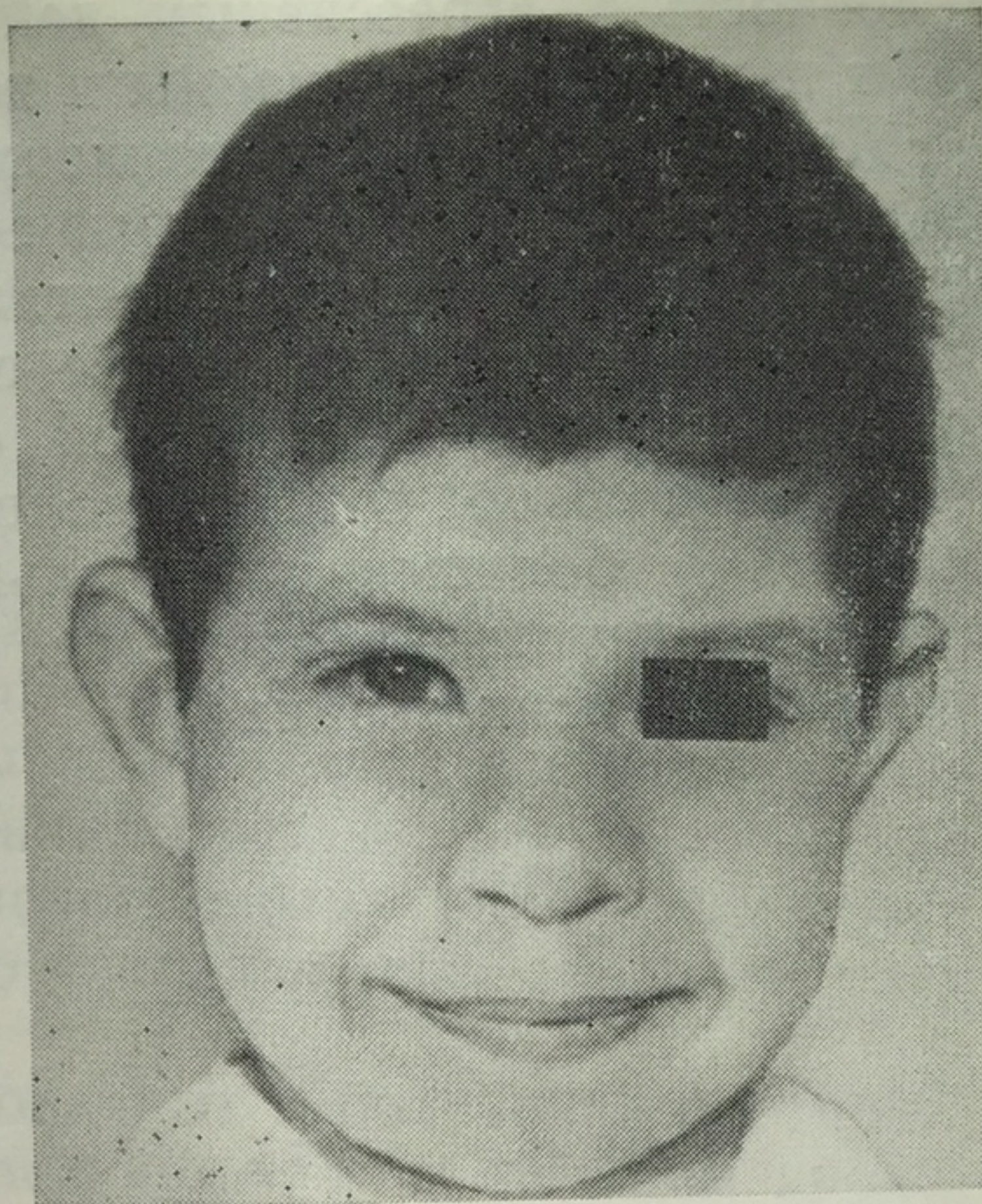


Рис. 104. Двойной набор половых хромосом (48, XXYY). Типичное лицо.

Двойной мужской набор половых хромосом — кариотип 48, XXYY (рис. 103) — впервые описали S. Muldal, C. H. Oskey в 1960 г.

Частота аномалий среди новорожденных равна приблизительно 1:25 000, но среди умственно отсталых правонарушителей эта хромосомная патология составляет около 0,4%.

Клиническая картина складывается из симптомов, встречающихся при синдроме Клайнфелтера, полисомии Y, а также из некоторых дисплазий, не обнаруживаемых при этих двух синдромах, что придает своеобразие описываемой хромосомной аномалии. Чаще всего выявляются высокая талия, широкий таз, склонность к ожирению, отложение жира по женскому типу, гипогонадизм, гинекомастия, оволосение на лобке по женскому типу. Длина тела обычно превышает среднюю, лицо широкое, почти квадратное, гипертелоризм, эпикант, корень носа уплощен, вдавлен, кончик носа немного загнут кверху, ноздри открыты кпереди. Рот широкий, с полными губами. Ушные раковины увеличены, расположены несколько ниже обычного (рис. 104).

По сравнению с болезнью Клайнфелтера дерматоглифические знаки имеют некоторые отличия: пальцевые узоры более простые, с повышенным содержанием дуг, общий гребневой счет снижен.

При гистологическом исследовании яичек находят гиалиноз семенных канальцев и другие изменения, характерные для болезни Клайнфелтера.

Умственная отсталость встречается значительно чаще, чем при дупликации только X- или Y-хромосом, и более глубокая. Характерологическими особенностями этих больных являются эмоциональная лабильность, конфликтность, взрывчатость,

склонность к агрессивным действиям. В то же время они бывают повышено внушаемы и подражательны.

Лечение больных с полисомией по Y-хромосоме сводится к медикаментозной и педагогической коррекции поведения. Применяется аминазин и неуптил в дозах, соответствующих возрасту, а также более легкие седативные препараты. Стимулирующая терапия умственной отсталости должна проводиться очень осторожно, под контролем поведения, из-за возможности вызвать у больных двигательную расторможенность и повышенное сексуальное влечение. Определенный эффект дает рациональная психотерапия.

ЗАКЛ

Диффе
сопров
что он
кой. Хо
даже
вместе
интелл
Об

но зав
димог
ническ
ных на

В н
ях бол
опреде
ческие

Пом
этих ф
тирова
послед
ния мо
генети

Тол
гим пс
делено
патоген
дены о
ческом
фактор

Все
чески
другие
рологич
шения л

Таки
при умс
вания с
лектуал

Разн
ваний, с
обогаща
теоретич
низм

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференцировка большого числа наследственных заболеваний, сопровождающихся умственной отсталостью, привела к тому, что они перестали быть так называемой клинической казуистикой. Хотя каждое из этих заболеваний довольно редкое, а иногда даже очень редкое, лица с наследственными синдромами (все вместе) составляют значительную часть больных с выраженным интеллектуальным дефектом.

Общая доля точно диагностированных заболеваний несомненно зависит и от контингента обследуемых, и от глубины проводимого обследования, но всегда отражает знание врачами клинических особенностей различных нозологических самостоятельных наследственных форм умственной отсталости.

В квалифицированных тщательно проведенных исследованиях больных с глубокой умственной отсталостью нозологически определенные наследственные формы, так называемые генетические нозологические единицы, составляют до 25—30%.

Помимо большой практической значимости дифференцировки этих форм, особенно для целей медико-генетического консультирования, их точная диагностика становится основой и для последующего более углубленного изучения специфики поражения мозга при различных нарушениях с целью познания патогенетических механизмов интеллектуального дефекта.

Только по особенностям интеллектуального дефекта или другим психопатологическим проявлениям до сих пор не было определено ни одного нозологически самостоятельного заболевания, патогенез и этиология которого были бы бесспорно подтверждены обнаружением общего субстрата поражения (на биохимическом или цитогенетическом уровне) или общего экзогенного фактора.

Все дифференцированные к настоящему времени нозологически самостоятельные формы умственной отсталости имеют другие опорные для диагностики симптомы — соматические, неврологические или выявляемые лабораторными методами нарушения либо метаболизма, либо хромосомного набора.

Таким образом, в настоящее время нозологический диагноз при умственной отсталости — это диагноз определенного заболевания с установленным патогенезом, сопровождающегося интеллектуальным дефектом любой структуры и степени.

Разностороннее изучение различных наследственных заболеваний, сопровождающихся умственной отсталостью, не только обогащает практику клинической психиатрии, но и расширяет теоретические представления о связи патогенетических механизмов поражения мозга с клиникой психических нарушений.

Тяжесть и особенности умственной отсталости и других психопатологических признаков, сопровождающих самые различные наследственные поражения, широко варьируют. Вместе с тем при ряде других заболеваний отмечается большое сходство как в глубине интеллектуального недоразвития, так и в его особенностях. Это объясняется принципиально различными вариантами патогенеза поражения мозга при разных наследственных дефектах.

Изучение наследственных заболеваний углубило и уточнило наши представления о прогрессивности и непрогрессивности умственной отсталости.

Сейчас уже не подлежит сомнению, что при действии одного и того же наследственного фактора клинические проявления нарушенной интеллектуальной деятельности могут быть весьма различными: наблюдается как психическое недоразвитие типа олигофрении, так и деменция с различной дополнительной психопатологической симптоматикой. Это объясняется в первую очередь тем, что при любом обменном дефекте может очень сильно различаться снижение активности вовлеченного фермента. При небольшом его дефиците поражение будет сказываться лишь замедленной эволютивной динамикой формирования психических функций, т. е. проявляться как олигофрения: «прогрессивность» процесса будет не столь велика, чтобы сказаться на психопатологическом уровне. При резкой недостаточности того же фермента поражение проявится грубым и неравномерным нарушением типа деменции. Кроме того, в связи с плеiotропным эффектом генов болезнь может прогрессировать в симптоматике, не связанной с поражением мозга, и соответственно усугубляться без параллельного утяжеления умственной отсталости.

Наконец, патогенез многих наследственных заболеваний настолько разнообразен, что их нельзя отнести ни к «резидуальным» дефектам, ни к прогрессивным не только на клиническом, но и на патогенетическом уровне. Правильнее сказать, что формирование интеллекта при таких дефектах происходит в условиях постоянно действующей вредности, вызванной генным, а следовательно, биохимическим дисбалансом, нарушающим правильное функционирование клеточного метаболизма.

Таким образом, изучение тех форм умственной отсталости, которые дифференцированы в нозологически самостоятельные заболевания, является одним из перспективных путей исследования сложных вопросов патогенеза психических заболеваний.

Дифференцировка самостоятельных форм умственной отсталости еще далеко не закончена. Клиническое выделение новых синдромов переместилось от дифференцировки поражений с грубыми аномалиями, относимых к порокам развития, к разграничению форм интеллектуального недоразвития с так называемой диспластичностью, а именно к выявлению определенной «синдромальной» специфики этой диспластичности.

Итак, в
глубокое пони
шений при пс
ство с клиник
Новые ус
достигнуты б
структурные
рые ранее от
чение приот
ломкости («
Таким об
нейшая диф
дующим их
ной и перспе

Итак, в настоящее время от психиатров требуется более глубокое понимание патогенетической роли соматических нарушений при психических заболеваниях и более широкое знакомство с клиникой этих нарушений.

Новые успехи в области нозологической дифференцировки достигнуты благодаря цитогенетике. Были обнаружены микроструктурные хромосомные аномалии при тех синдромах, которые ранее относили к генным дефектам. Диагностическое значение приобрело выявление цитогенетических маркеров типа ломкости («фрагильности») хромосом.

Таким образом, при изучении умственной отсталости дальнейшая дифференцировка наследственных заболеваний с последующим их разносторонним исследованием остается плодотворной и перспективной задачей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бадалян Л. О., Таболин В. А., Вельтищев Ю. Е. Наследственные болезни у детей. — М.: Медицина, 1971. — 367 с.
- Барашнев Ю. И., Вельтищев Ю. Е. Наследственные болезни обмена веществ у детей. — Л.: Медицина, 1978. — 319 с.
- Блюмина М. Г., Подугольникова О. А. Делеция короткого плеча хромосомы 18 у ребенка со своеобразной формой олигофрении//Генетика. — 1969. — № 11. — С. 148—157.
- Бочков Н. П. Генетика человека. — М.: Медицина, 1978. — 382 с.
- Волков М. В., Меерсон Е. М., Нечволодова О. Л. и др. Наследственные системные заболевания скелета. — М.: Медицина, 1982. — 320 с.
- Гаврилов В. И. Клиническая характеристика мозаичного варианта болезни Дауна: Автореф. дис. канд. — М., 1976. — 22 с.
- Гехт Б. М., Ильина Н. А. Нервно-мышечные болезни. — М.: Медицина, 1982. — 352 с.
- Гринберг К. Н. Хромосомные болезни: нарушения в системе аутосом//Основы цитогенетики человека/Под ред. А. А. Прокофьевой-Бельговской. — М.: Медицина, 1969. — С. 310—410.
- Давиденкова Е. Ф., Верлинская Д. К., Тысячнюк С. Ф. Клинические синдромы при аномалиях половых хромосом. — Л.: Медицина, 1973. — 198 с.
- Давиденкова Е. Ф., Либерман И. С. Клиническая генетика. — Л.: Медицина, 1975. — 431 с.
- Казанцев А. П., Попова Н. И. Внутриутробные инфекционные заболевания детей и их профилактика. — Л.: Медицина. — 1980. — 230 с.
- Калинина Л. В., Гусев Е. И. Наследственные болезни метаболизма и факотозы с поражением нервной системы. — М.: Медицина, 1981. — 247 с.
- Ковалев В. В. Психиатрия детского возраста. — М.: Медицина, 1979. — 607 с.
- Краснопольская К. Д., Кнапп А., Мазил Г. Методы и принципы массовой диагностики наследственных болезней//Перспективы медицинской генетики/Под ред. Н. П. Бочкова. — М.: Медицина, 1982, с. 241—290.
- Кубасов В. А. Клинико-психопатологическая характеристика анеуплоидии ХУУ у детей школьного возраста: Автореф. дис. канд. — М., 1983. — 24 с.
- Кулешов Н. П. Частота возникновения и судьба хромосомных аномалий у человека: Автореф. дис. докт. — М., 1979. — 45 с.
- Лазюк Г. И., Лурье И. В. Хромосомные болезни//Тератология человека/Под ред. Г. И. Лазюка. — М.: Медицина, 1979, с. 263—336.
- Лазюк Г. И., Лурье И. В., Черствой Е. Д. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. — М.: Медицина, 1983. — 204 с.
- Лазюк Г. И., Иванов В. И., Толарова М., Цейзель Э. Генетика врожденных пороков развития//Перспективы медицинской генетики/Под ред. Н. П. Бочкова. — М.: Медицина, 1982. — С. 187—236.
- Лебедев Б. В., Блюмина М. Г. Фенилкетонурия у детей. — М.: Медицина, 1972. — 160 с.
- Лебедев Б. В., Маринчева Г. С. Поражения нервной системы при хромосомных заболеваниях//М. Б. Цукер. Клиническая невропатология детского возраста. — М.: Медицина, 1978. — С. 416—423.
- Лурье И. В. Медико-генетическое консультирование при хромосомных болезнях: Автореф. дис. канд. — М., 1975. — 27 с.
- Лурье И. В., Черствой Е. Д. Генные синдромы множественных врожденных пороков//Тератология человека/Под ред. Г. И. Лазюка. М.: Медицина. — 1979. — С. 337—397.
- Любкина Г. З., Маринчева Г. С., Устинова Э. В. и др. Клинические особенности одного из синдромов, сочетающихся с олигофренией — так называемого синдрома «лицо эльфа»//Журн. невропатол. и психиатр. — 1976. — № 10. — С. 1564—1569.

- Маринчева Г. С., Коган Р. Д., Устинова Э. В. и др. Олигофрения в сочетании с гипертрихозом и другими аномалиями (новый синдром?) // Журн. невропатол. и психиатр. — 1976. — № 10. — С. 1570—1575.
- Микельсаар А. В. Н. Аутосомные синдромы // Лекции по медицинской генетике. — М.: Медицина. — 1974. — С. 294—335.
- Микельсаар А. В. Н., Тальвик Т. А. Синдром, связанный с частичной моносомией хромосомы 18 (18q—) // Генетика. — 1970. — № 3. — С. 162—170.
- Мирзаянц Г. Г. Аномалии полового развития, связанные с нарушением хромосомного комплекса // Основы цитогенетики человека / Под ред. А. А. Прокофьевой-Бельговской. М.: Медицина. — 1969. — С. 247—309.
- Орбели Д. И., Лурье И. В. Синдром делеции длинных плечей хромосомы группы D // Генетика. — 1970. — № 12. — С. 116—125.
- Райская М. М. Психические особенности больных с аномалиями в системе половых хромосом: Автореф. дис. канд. — М., 1968. — 15 с.
- Редькин Ю. Ф. Фенотипический полиморфизм синдрома Дауна // Вопр. охр. мат. — 1981. — № 9. — С. 28—32.
- Суворова К. Н., Антоньев А. А. Наследственные дерматозы. — М.: Медицина, 1977. — 231 с.
- Сухарева Г. Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста (клиника олигофрении). — М.: Медицина, 1965. — т. 3. — 335 с.
- Эфроимсон В. П. Введение в медицинскую генетику. — М.: Медицина, 1968. — 395 с.
- Эфроимсон В. П., Блюмина М. Г. Генетика олигофрений, психозов, эпилепсий. — М.: Медицина, 1978. — 343 с.

- Abraham J. M., Snodgrass J. A. I. Sotos syndrome of cerebral gigantism // Arch. Dis. Child. — 1969. — Vol. 44. — P. 203—207.
- Anneren G., Gustavson K.-H. Trisomy 22 syndrome in a 26 year-old female — A follow-up examination // Hereditas. — 1981. — Vol. 94. — P. 67—71.
- Antich J., Plaza J., Greán E. Cromosoma 13 en annilo con malformaciones multiples // Ann. esp. pediat. — 1981. — Vol. 15. — P. 469—473.
- Aurias A., Laurent C. Trisomie 11q. Individualisation d'un nouveau syndrome // Ann. genet. — 1975. — Vol. 18. — P. 189—191.
- Becker-Christensen F., Lund H. T. A family with Möbius syndrome // J. Pediat. — 1974. — Vol. 84. — P. 115—117.
- Baccichetti C., Lenzini E., Temperani P. et al. Partial trisomy 9: clinical and cytogenetic correlations // Ann. genet. — 1979. — Vol. 22. — P. 199—204.
- Beck B., Mikkelsen M. Chromosome in the Cornelia de Lange syndrome // Hum. Genet. — 1981. — Vol. 59. — P. 271—276.
- Becroff D. M., Chamber S. D. Supravalvular aortic stenosis infantile hypercalcaemia syndrome: in vitro hypersensitivity to Vit D₂ and calcium // J. med. Genet. — 1976. — Vol. 13. — P. 223—228.
- Bixler D., Spivack J., Bennett J., Christian J. C. The ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting (EEC-syndrome): Report of 2 cases and review of the literature // Clin. Genet. — 1972. — Vol. 3. — P. 43—51.
- Bonioli E., Crisalli M., Monteverde R., Vianello M. G. Karyotype-phenotype correlation in partial trisomy 13 // Amer. J. Dis. Child. — 1981. — Vol. 135. — P. 1115—1117.
- Borner B. D., Jarvons P. H. The «Happy Puppet» syndrome // Amer. J. Dis. Child. — 1967. — Vol. 42. — P. 298—303.
- Breslau E. J., Distèche C., Hall J. G. et al. Prometaphase chromosomes in five patients with the Brachmann-de Lange syndrome // Amer. J. med. Genet. — 1981. — Vol. 10. — P. 179—186.
- Brunt P. W., McKasick V. A. Familial disautonomia. A report of genetic and clinical studies, with a review of the literature // Medicine. — 1970. — Vol. 45. — P. 343—374.
- Buchinger G., Ströder J. Rubinstein — Taybi syndrome bei wahrscheinlich eineigen Zwillingen und drei weiteren Kindern. — // Klin. Pädiat. — 1973. — Bd. 185. — S. 296—300.

- Canki N., Konjajev L., Debevec M. et al. Trisomie 10q24 10q ter par translocation familiale t(10;14) (q24;q32)//Ann. genet. — 1980. — Vol. 23. — P. 176—178.
- Cederbamu S. D., Lippe B. H. Probable autosomal recessive inheritance in a family with Albright's hereditary osteodystrophy and an evaluation of the genetics of the disorder//Amer. J. hum. Genet. — 1973. — Vol. 25. — P. 638—645.
- Charrow J., Cohen M. M., Meeker D. Duplication 3p syndrome: report of a new case and review of the literature//Amer. J. med. Genet. — 1981. — Vol. 8. — P. 431—436.
- Cohen H. J., Molnar G. E., Taff L. T. The genetic relationship of progressive muscular dystrophy (Duchenne type) and mental retardation//Develop. Med. — 1968. — Vol. 10. P. 754—759.
- Cortada X., Taysi K., Hartmann A. F. Familial Williams syndrome//Clin. Genet. — 1980. — Vol. 16. — P. 173—176.
- Crome L., Stern K. Pathology of mental retardation. — Edinburg and London, 1972. — 544 p.
- Cyvin K. B., Weidenmann J., Bather J. Lowes syndrome//Acta paediat. Scand. — 1973. — Vol. 63. — P. 309—312.
- Danks D. M., Campbell P. E., Stevens B. J. et al. Menkes's kinky hair syndrome//Pediatrics. — 1972. — Vol. 50. — P. 188—201.
- Delicado A., Lopez P. J., Vicente P., Gracia R. Partial trisomy 20//Ann. genet. — 1981. — Vol. 24. — P. 54—56.
- Dryer R. F., Patil S. R., Zellweger H. U. et al. Pentasomy X with multiple dislocations//Amer. J. Med. Genet. — 1979. — Vol. 4. — P. 313—321.
- Fineman R. M., Ablow R. C., Breg W. R. et al. Complete and partial trisomy of different segments of chromosome 8: case report and review//Clin. Genet. — 1979. — Vol. 16. — P. 390—398.
- Freire-Maia N. A newly recognized genetic syndrome of tetramelic deficiencies, ectodermal dysplasia, deformed ears and other abnormalities//Amer. J. hum. Genet. — 1970. Vol. 22. — P. 370—377.
- Fryns J. P., Logghe N., van Eygen M., Van den Berghe H. Langer-Giedion syndrome and deletion of the long arm of chromosome 8//Hum. Genet. — 1981. — Vol. 58. — P. 231—232.
- Fryns J. P., de Muelenaere A., Pedersen J., Van den Berghe H. Partial distal 1q trisomy. A dysmorphic syndrome in adulthood//Ann. genet. — 1980. — Vol. 23. — P. 181—182.
- Fryns J. P., Vinken L., Geutjens J. et al. Triploid—diploid mosaicism in a deeply mentally retarded adult//Ann. genet. — 1980. — Vol. 23. — P. 232—234.
- Fuleihan D. S., Ded Kaloustian V. M., Najjar S. S. The Russell-Silver syndrome: report of three siblings//J. Pediat. — 1971. — Vol. 78. — P. 654—658.
- Funderburk S. J., Sparkes R. S., Klisak J. Penotypic variation in two patients with a ring chromosome 22//Clin. Genet. — 1979. — Vol. 16. — P. 305—310.
- Gall J. C., Stern A. M., Poznanski A. K. et al. Oto-palato-digital syndrome: Comparison of clinical and radiographic manifestations in males and females//Amer. J. hum. Genet. — 1972. — Vol. 24. — P. 24—36.
- Gallien J. U., Neu R. Z., Wynn R. J. et al. Brief clinical report: An infant with duplication of 17q21 17qter//Amer. J. med. Genet. — 1981. — Vol. 8. — P. 111—115.
- Garau A., Crisponi G., Peretti D. et al. Trisomy 16q21-to qter//Hum. Genet. — 1980. — Vol. 53. — P. 165—167.
- Gellis S. S., Feingold M. Atlas of mental retardation syndromes. — Washington, 1968. — 180 p.
- Geonard C. O., Daikoku N. H., Winnik K. Prenatal fotoscopie giagnosis of the Apert syndrome//Amer. J. med. Genet. — 1982. — Vol. 11. — P. 5—9.
- Giedion A., Burdea M., Fruchter Z. et al. Autosomal-dominant transmission of the tricho-rhino-phalangeae syndrome. Report of 4 unrelated families and review of 60 cases//Helv. pediat. Acta. — 1973. — Vol. 28. — P. 249—259.
- Gorlin R. J., Pindborg J. J. Syndromes of the head and neck. — New York: McGraw-Hill book, 1964. — 580 p.

- Gorlin R. J., Psahme J. Orodigitofacial dysostosis — a new syndrome (a study of 22 cases)//J. Pediat., 1962. — Vol. 61. — P. 521—530.
- Grimm T., Wesselhoeft H. Zur Genetik der Williams — Beuren — Syndrome und der isolierten Form der supravulvulären Aortenstenose. Untersuchungen von 128 Familien//Z. Kardiol. — 1980. — Bd. 69. — S. 168—172.
- Grouchy J. de, Turleau C. Clinical of human chromosomes. — New York, 1977. — 319 p.
- Gupta A. K., Ramamurthy S. Oculo-auricular dysplasia: Goldenhar's syndrome//J. Pediat. Ophthal. — 1973. — Vol. 10. — P. 187—191.
- Hagberg B., Hagberg G., Lewerth A. et al. Mild mental retardation in Swedish school children: 2. Etiologic and pathogenetic aspects//Acta paediat. scand. — 1981. — Vol. 70. — P. 445—452.
- Hall B. D., Smith D. W. Prader-Willi syndrome. A resume of 32 cases including an instance of affected first cousins, one of whom is of normal stature and intelligence//J. Pediat. — 1972. — Vol. 81. — P. 286—290.
- Hammerer J., Gasner J., Müller W. Zum familiären Auftreten des WBS und der supravulvulären Aortenstenose//Klin. Pädiat. — 1979. — Bd. 191. — S. 287—292.
- Harris L. S., Gitter K. A., Galin M. A. Oculo-cerebro-renal syndrome: report of a case in a baby girl//J. Ophthal. — 1970. — Vol. 54. — P. 278—280.
- Haslam R. H. A., Smith D. W. Autosomal dominant microcephaly//J. Pediat. — 1979. — Vol. 95. — P. 701—705.
- Hernandez A., Rivera H., Jimenes-Sainz M. et al. Type and contratype signs in monosomy and trisomy 9p. On a case 46, XY, del (9) (pter p 12:7//Ann. genet., 1979. — Vol. 22. — P. 154—157.
- Hitoshi J., Masami A., Hideo K. et al. A case of leprechaunism with chromosome abnormality//J. hum. Genet. — 1978. — Vol. 23. — P. 145—151.
- Johanson B. W., Mandahl N. Ullrich-Noonan syndrome//Acta med. scand. — 1980. — Vol. 207. — P. 505—510.
- Jones K. L., Carey D. E. Graves disease in a patient with the del (18p) syndrome//Amer. J. med. Genet. — 1982. — Vol. 11. — P. 449—452.
- Jones K. L., Smith D. W. The Williams elfin faces syndrome//J. Pediat. — 1975. — Vol. 86. — P. 718—723.
- Jorgensen R. J., Levin L., Cross H. E. et al. The Rieger syndrome//Amer. J. med. Genet. — 1978. — Vol. 2. — P. 307—318.
- Kerr C. B., Wells R. S., Cooper K. E. Gene effect in carriers of anhydrotic ectodermal dysplasia//J. med. Genet. — 1966. — Vol. 3. — P. 169—172.
- Kessler L. Genetische Aspekte bei Kranio-fazialen Dysplasien. — //Stomat. DDR. — 1981. — Bd 31. — S. 710—713.
- Khodr G. S., Cadena G., Le K. L., Kagan-Hallet K. Duplication (5p13 leads pter): prenatal diagnosis and review of the literature. — //Amer. J. med. Genet. — 1982. — Vol. 12. — P. 43—49.
- Koch G. Genealogisch-demographische Untersuchungen über Mikrocephale in Westfalen. — Köln-Opladen, 1968. — 118 S.
- Lambert J. C. Anomalies des chromosomes du group B (chromosomes 4 et 5)//Cah. med. — 1981. — Vol. 7. — P. 670—672.
- Lange M., Alfi O. S. Trisomie 19q//Ann. genet., 1976. — Vol. 19. — P. 17—21.
- Larsen L. J., Schottstaed E. D., Bost F. D. Multiple congenital dyslocations associated with characteristic facial abnormality//J. Pediat. — 1950. — Vol. 37. — P. 574—577.
- Ledbetter D. H., Mascarello J. T., Rieccardi V. M. et al. Chromosome 15 abnormalities and the Prader-Willi syndrome: a follow-report of 40 cases//Amer. J. hum. Genet., 1982, vol. 34, p. 278—285.
- Lejeune J. Is the fragile X syndrome amenable to treatment?//Lancet. — 1982. — Vol. 1. — P. 273—274.
- Ligutic J., Brecevic L., Petkovic J. Clinical picture of Rieger syndrome in a girl with karyotype 46, XX, 4q//Clin. Genet. — 1981. — Vol. 6. — P. 520.
- Majewski F., Goecke T. Studies of microcephalic primordial dwarfism 1: approach to a delineation of the Seckel syndrome. — //Amer. J. med. Genet. — 1982. — Vol. 12. — P. 7—12.
- Le Marec B., Boussey M., Picard F. Anomalies des chromosomes du groupe E

- (chromosomes 16, 17 et 18)//Cah. med. — 1981. — Vol. 7. — P. 681—683.
- Mattei J. F. Anomalies des chromosomes du groupe C (chromosomes 6 a 12)//Cah. med. — 1981. — Vol. 7. — P. 672—675.
- Mattei J. F. Anomalies des chromosomes du groupe G (chromosomes 21 et 22)//Cah. med. — 1981. — Vol. 7. — P. 684—685.
- Mattei J. F., Mattli M. G., Aumeras C. et al. X-linked mental retardation with the fragile X. A study of 15 families//Hum. Genet. — 1981. — Vol. 59. — P. 281—289.
- McKusick V. A. (Маккьюсик В. А.) Наследственные признаки человека: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1976. — 684.
- Mitchell Y. A., Packman S., Loughman N. D. et al. Deletions of different segments of the long arm of chromosome 4//Amer. J. med. Genet. — 1981. — Vol. 8. — P. 73—89.
- Morton N. E., Rao D. C. Colchester revisited//J. med. Genet. — 1977. — Vol. 14. — P. 1—9.
- Motl M. L., Opitz J. M. Studies of malformation syndromes. Phenotypic and genetic studies of the Brachmann—de Lange syndrome//Hum. Hered. — 1971. — Vol. 21. — P. 1—8.
- De Myer W. The median cleft face syndrome//Neurology. — 1967. — Vol. 17. — P. 961—966.
- Mücke J., Trautmann U., Sandig K.-R., Theile H. The crucial band for phenotype of trisomy 18//Hum. Genet. — 1982. — Vol. 60. — P. 205.
- Nisenson A., Isaacson A., Grant S. Masklike faces with associated congenital anomalies (Moebius syndrome). — Report of three cases//J. Pediat. — 1965. — Vol. 46. — P. 255—259.
- Nishi Y., Yoshimura O., Ohama K., Usui T. Ring chromosome 6: case report and review//Amer. J. med. Genet. — 1982. — Vol. 12. — P. 109—114.
- Pagano L., Fioretti G., Vetralla M. et al. Hereditary 3; 6 translocation: three cases of multiple malformations with partial trisomy 6p21 pter//Ann. genet., 1980. — Vol. 23. — P. 173—175.
- Parker Ch. E., Harris N., Mavalwala Y. Dyke-Davidoff-Massone syndrome//Clin. Pediat. — 1972. — Vol. 11. — P. 288—292.
- Percia G., Carrel C.-F. Anomalies des chromosomes du groupe F (chromosomes 19 et 20ü//Cah. med. — 1981. — Vol. 7. — P. 684—687.
- Pfeiffer R. A. Dominant erbliche Acrocephalo-syndactylie//Dtsch. Kinderheilk. — 1964. — Bd. 90. — S. 301—306.
- Pfeiffer R. A. Langer-Giedion syndrome and additional congenital malformations with interstitial deletion of the long arm of chromosome 8; 46, XY, del 8(q13—22)//Clin. Genet. — 1980. — Vol. 18. — P. 142—146.
- Pitcher D. Sex chromosome disorders//CKC Crit. Rev. clin. lab. Sci. — 1981. — Vol. 13. — P. 241—282.
- Qazi O. H., Madahar C., Alvi S., McGann B. Distal 18q deletion without clinical findings of 18q-syndrome//Ann. genet. — 1980. — Vol. 23. — P. 60—62.
- Redheendran R., Neu R. L., Bannerman R. M. Long survival in trisomy-13-syndrome: 21 cases including prolonged survival in two patients 11 and 19 years old//Amer. J. med. Genet. — 1981. — Vol. 8. — P. 167—172.
- Reste-Nielson E. Menkes's disease: is the etiology a copper transport defect?//Acta paediat. scand. — 1974. — Vol. 63. — P. 292—294.
- Richard B. W. The Sjögren-Larsson syndrome//Proceedings of the 2-nd Congress of the I.A.S.S.M.D. — Warsawa — Amsterdam, 1971. — P. 367—374.
- Richer C.-L., Fitch N., Sitahal S. et al. Analysis of banding patterns in case of ring chromosome 21//Amer. J. med. Genet. — 1981. — Vol. 10. — P. 323—331.
- Rimoin D. L. Genetic and clinical heterogeneity of the oral-facial digital syndromes//J. Pediat. — 1967. — Vol. 71. — P. 94—109.
- Rodewald A., Zankl M., Gley E.-O., Zang K. D. Partial trisomy 5q: three different phenotypes depending on different duplication segments//Hum. Genet. — 1980. — Vol. 55. — P. 191—198.
- Rosenfeld W., Verma R. S., Ihaveri R. et al. Partial duplication for the short arm of chromosome 2: the 2p23 pter syndrome//Ann. genet. — 1982. — Vol. 25. — P. 28—31.

- Rubin M. J. Oculo-cerebro-renal syndrome review.//Amer. J. Dis. Child. — 1968. — Vol. 115. — P. 145—150.
- Salbenblatt Y. A., Bender B. G., Pick M. H. et al. Development of eight pubertal males with 47,XX4 karyotype//Clin. Genet. — 1981. — Vol. 20. — P. 141—146.
- Sauk J. J., Litt R., Espiritu G. E. et al. Familial bird-headed dwarfism (Seckel's syndrome)//J. med. Genet. — 1973. — Vol. 10. — P. 196—199.
- Schöne D., Schober G., Hausschild G. Des Francesxhettis syndrome//Arch. Kinderheilk. — 1968. — Bd. 178. — S. 95—98.
- Schönenberg H. Über die Kombination von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten mit Extralmitätenmissbildungen//Z. Kinderheilk. — 1955. — Bd. 76. — S. 79—90.
- Schroder J., Chapelle A., Hakola P., Virkkunen M. The frequency of XYY and XXY men among criminal offenders//Acta psychiat. scand. — 1981. — Vol. 63. — P. 272—276.
- Senior B. Impaired growth and onychodysplasia//Amer. J. Dis. Child. — 1971. — Vol. 129. — P. 7—9.
- Serup L. Interstitial deletion of the long arm of chromosome 7.//Hum. Genet. — 1980. — Vol. 54. — P. 19—23.
- Simpson N. The Rubinstein-Taybi syndrome: chromosomal studies//Amer. J. hum. Genet. — 1973. — Vol. 25. — P. 230—233.
- Smith A., Farrar J., Silenk M. et al. Investigation in dominant Sotos syndrome//Ann. genet. — 1981. — Vol. 24. — P. 226—228.
- Smith D. W. Recognizable patterns of human malformation//Major Probl. Clin. Pediat. — 1982. — Vol. 7. — P. 1—368.
- Steinbach P., Adkins W. N., Caspar H. et al. The dup (3q) syndrome: report of eight cases and review of the literature. — //Amer. J. med. Genet. — 1981. — Vol. 10. — P. 156—177.
- Stengel-Runkowski S., Albert A., Murken J. D. et al. New chromosomal dysmorphic syndromes. 4. Trisomy 12 p//Eur. J. Pediat. — 1981. — Vol. 136. — P. 249—262.
- Stevenson A., Davison A. (Стивенсон А., Дэвисон Б.) Медико-генетическое консультирование: Пер. с англ. — М.: Мир, 1972. — 461 с.
- Stoll C., Willard D. La trisomie 10p. A propos d'une observation due a une translocation maternelle//Pediatrie. — 1980. — Vol. 35. — P. 251—255.
- Suzuki J., Fujll T., Fukujame J. Hallerman-Streiff syndrome.//Developm. Med. — 1970. — Vol. 12. — P. 496—501.
- Taillemite J. L., BeheuxMorlier G., Roux C. Deletion interstitielle du bras long d'un chromosome 11//Ann. genet. — 1975. — Vol. 18. — P. 61—63.
- Tariverdian G., Weck B. Nonspecific X-linked mental retardation — A review//Hum. Genet. — 1982. — Vol. 62. — P. 95—109.
- Taylor M. J., Josifek K. Multiple congenital anomalies, thymic displasia, severe congenital heart disease and oligosyndactyly with a deletion of the short arm of chromosome 5.//Amer. J. med. Genet. — 1981. — Vol. 9 — P. 5—11.
- Turleau C., de Grouchy J. Trisomy 6qter//Clin. Genet. — 1981. — Vol. 19. — P. 202—206.
- Watters G. V., Williams T. W. Early onset myotonic dystrophy//Arch. neurol. — 1967. — V. 17. — P. 137—141.
- Wilson M. G., Towner J. W., Coffin G. S. et al. Genetic and clinical studies in 13 patients with the Wolf-Hirschhorn syndrome del (4p).//Hum. Genet. — 1981. — Vol. 59. — P. 297—307.
- Witkowski R., Prokop O. Genetik erblicher syndrome und Missbildungen. — Berlin, 1976. — 1071 S.
- Wray H. L., Freeman M. V. R., Ming P. M. L. Pregnancy in the Turner syndrome with only 45,X chromosomal constitution. — //Fertil. Steril. — 1981. — Vol. 35. — P. 509—514.
- Zabel B. U., Baumann W. Langer-Giedion syndrome with interstitial 8q-deletion//Amer. J. med. Genet. — 1982. — Vol. 11. — P. 353—358.
- Zankl M., Schwanitz G., Schmid P. et al. Distal 2q duplication: report of two familial cases and an attempt to define a syndrome//Amer. J. med. Genet. — 1979. — Vol. 4. — P. 5—16.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Введение	6
Раздел I. Мономерно наследуемые дефекты, генетические синдромы с неясным наследованием, этиологически неясные специфические синдромы	14
Глава 1. Синдромы с аномалиями строения лица, черепа, конечностей	14
Синдром «лицо эльфа»	15
Синдром Корнелии де Ланге	28
Синдром Рубинштейна — Тэйби	32
Синдром Ульриха — Нунан	37
Микроцефалия (истинная)	39
Мандибуло-фациальный дизостоз	42
Акроцефалосиндактилия	43
Синдром Карпентера	45
Трихо-рино-фалангеальный синдром, тип I	46
Трихо-рино-фалангеальный синдром, тип II	47
Синдром Коффина — Лоури	51
Оро-фацио-дигитальный синдром, тип I	54
Оро-фацио-дигитальный синдром, тип II	57
Синдром Гольденхара	57
Ото-мандибулярный дизостоз	59
Синдром Ригера	60
Синдром подколенного птеригиума	61
Синдром эктродактилии, эктодермальной дисплазии, расщелины губы и неба	63
Ото-палато-дигитальный синдром	65
Синдром Галлермана — Штрайфа	65
Синдром Ваарденбурга	66
Синдром Мебиуса	69
Ангидротическая эктодермальная дисплазия	71
Синдром срединной расщелины лица	75
Глава 2. Эндокринно обусловленные формы умственной отсталости и синдромы с выраженными чертами эндокринной патологии	76
Врожденный гипотиреоз	76
Синдром Лоуренса — Муна — Барде — Бидля	80
Синдром Прадера — Вилли	82
Псевдогипопаратиреоз	86
Церебральный гигантизм	90
Синдром Рассела	91
Синдром Видемана — Беквита	93
Лепречаунизм	94
Синдром Секеля	96
Умственная отсталость с гипертрихозом и речевым недоразвитием	97
Глава 3. Нейрокутанные синдромы	106
Нейрофиброматоз Реклингхаузена	108
Синдром Стерджа — Вебера	113
Туберозный склероз	116
Синдром невоидной базально-клеточной карциномы	120

Синдром линейных невусов сальных желез, судорог и умственной отсталости	121
Синдром Санктиса — Каккионе	123
Синдром Луи-Бар	124
Синдром Шегрена — Ларссона	126
Глава 4. Умственная отсталость при мышечных и неврологических заболеваниях	127
Миотоническая дистрофия	127
Синдром Маринеску — Шегрена	133
Прогрессирующая мышечная дистрофия (Дюшенна)	134
Синдром Менкеса	137
Синдром Райли — Дея	141
Синдром «счастливой куклы»	143
Глава 5. Умственная отсталость при наследственных дефектах обмена	144
Нарушения аминокислотного обмена	147
Фенилкетонурия	148
Гомоцистинурия	151
Синдром Лоу	152
Болезни накопления	154
Мукополисахаридозы	154
Мукополисахаридоз I	155
Мукополисахаридоз II	157
Мукополисахаридоз III	158
Глава 6. Умственная отсталость с неспецифической клинической картиной	159
Неспецифическая рецессивная X-сцепленная умственная отсталость	163
Рецессивная сцепленная с полом умственная отсталость с ломкой X-хромосомой	165
Раздел II. Хромосомные болезни	169
Глава 7. Аутосомные синдромы	172
Аномалии хромосомы 1	173
Аномалии хромосомы 2	173
Аномалии хромосомы 3	175
Аномалии хромосомы 4	176
Синдром Вольфа — Хиршхорна	177
Моносомия 4q	178
Трисомия 4p	179
Трисомия 4q	180
Аномалии хромосомы 5	180
Синдром «кошачьего крика»	181
Аномалии хромосомы 6	183
Аномалии хромосомы 7	185
Аномалии хромосомы 8	187
Синдром Варкани	187
Частичные трисомии хромосомы 8	188
Моносомия 8q	188
Аномалии хромосомы 9	189
Синдром Реторе	189
Трисомия 9q	191
Трисомия 9	192
Моносомия 9p	193
Аномалии хромосомы 10	194
Трисомия 10p	194
Трисомия 10q	196

Аномалии хромосомы 11	197
Аномалии хромосомы 12	198
Аномалии хромосомы 13	200
Синдром Патау	200
Синдром Орбели	202
Аномалии хромосомы 14	203
Аномалии хромосомы 15	205
Аномалии хромосомы 16	206
Аномалии хромосомы 17	206
Аномалии хромосомы 18	207
Синдром Эдвардса	207
Синдром де Груши	210
Синдром Лежена	212
Аномалии хромосомы 19	214
Аномалии хромосомы 20	215
Трисомия 20p	215
Аномалии хромосомы 21	215
Болезнь Дауна	215
Частичная моносомия хромосомы 21	223
Аномалии хромосомы 22	224
Синдром трисомии 22	224
Частичная моносомия хромосомы 22	225
Синдром триплоидии	227
Глава 8. Аномалии половых хромосом	228
Синдром Клайнфелтера	229
Болезнь Шерешевского — Тернера	234
Трисомия X	238
Полисомия по Y-хромосоме	240
Двойной набор половых хромосом	242
Заключение	245
Список литературы	248

Монография

ГАЛИНА СТЕПАНОВНА МАРИНЧЕВА,
ВЛАДИМИР ИЛЛАРИОНОВИЧ ГАВРИЛОВ

Умственная отсталость при наследственных болезнях

Зав. редакцией А. Р. Ананьева. Редактор В. Д. Москаленко. Редактор издательства О. П. Зубарева. Художественный редактор В. Ф. Киселев. Оформление художника И. В. Кузнецова. Технический редактор В. И. Табенская. Корректор И. А. Кузнецова.

ИБ 4790

Сдано в набор 22.07.87. Подписано к печати 10.11.87. Т—17394. Формат бумаги 60×90^{1/16}. Бумага мелован. имп. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 16,0. Усл. кр.-отт. 16,25. Уч.-изд. л. 18,16. Тираж 15 000 экз. Заказ № 1155. Цена 2 р. 10 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина»,
101000, Москва, Петроверигский пер., 6/8

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР
по делам издательств, полиграфии и книжной торговли.
113105, Москва, Нагатинская ул., 1

197
198
200
200
202
203
205
206
206
207
207
210
212
214
215
215
215
215
223
224
224
225
227
228
229
234
238
240
242
245
248

каленко. Редактор издательства
 селев. Оформление художника
 ая. Корректор И. А. Кузнецова.

Т-17394. Формат бумаги 60x90/16
 ь высокая. Усл. печ. л. 16,0. Усл.
 аз № 1155. Цена 2 р. 10 к.
 «дицина»,
 и Государственном комитете СССР

2x10x.

THE
JOURNAL
OF
THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE
OF GREAT BRITAIN AND IRELAND

VOLUME 100
PART 1
1970

THE
JOURNAL
OF
THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE
OF GREAT BRITAIN AND IRELAND
VOLUME 100
PART 1
1970
PUBLISHED BY THE
BRITISH ANTHROPOLOGICAL SOCIETY
LONDON

Г.С.МАРИЧЕВА
В.И.ГАВРИЛОВ

УМСТВЕННАЯ ОТСТАПОСТЬ
ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ
БОЛЕЗНЯХ

Куклы с синдромом Дауна стали лучшими игрушками 2020 года

В этом году 24 бренда презентовали 81 игрушку для участия в конкурсе

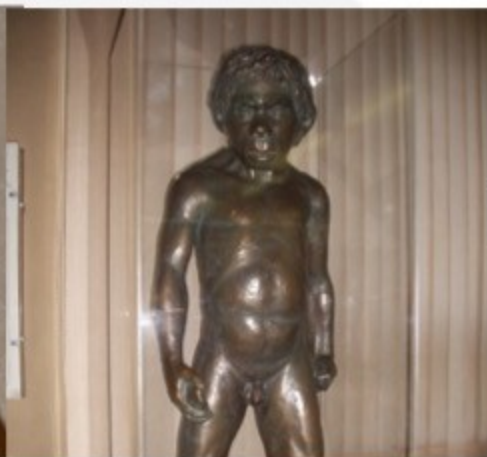
Кирилл Сосков Metro Москва, 11 ноября 2020



81 игрушка претендовала на звание лучшей в 2020 году.

Продвижение разнообразия

Куклы – представители разных рас с синдромом Дауна испанского бренда



неандерталец в музее.



Первая роль
Дочка Учителя
сыграла сына Цоя

В прокат вышла картина «Цой». Режиссёр Алексей Учитель рассказал Metro, как подбирал актёров на роли, каким запомнил Виктора Цоя и что думает про желание родственников музыканта запретить фильм



Неандертальский ребёнок



В Узбекистане в 1938-39 годах археологом А.Окладниковым была открыта стоянка мустьерской культуры и обнаружены останки скелета (череп и некоторые кости) мальчика-неандертальца (по последним данным – девочки) 8—9 лет. Череп из пещеры Тешик-Таш характеризуется большой вместимостью (1490 см³), надглазничным валиком, выступающим носом. В культурных слоях (до 1,5 м толщины) найдены кости горного козла, дикой лошади, медведя, оленя и других животных, а также многочисленные каменные изделия (дисковидные нуклеусы, скрёбла и другие). Основным источником существования обитателей пещеры, была охота.



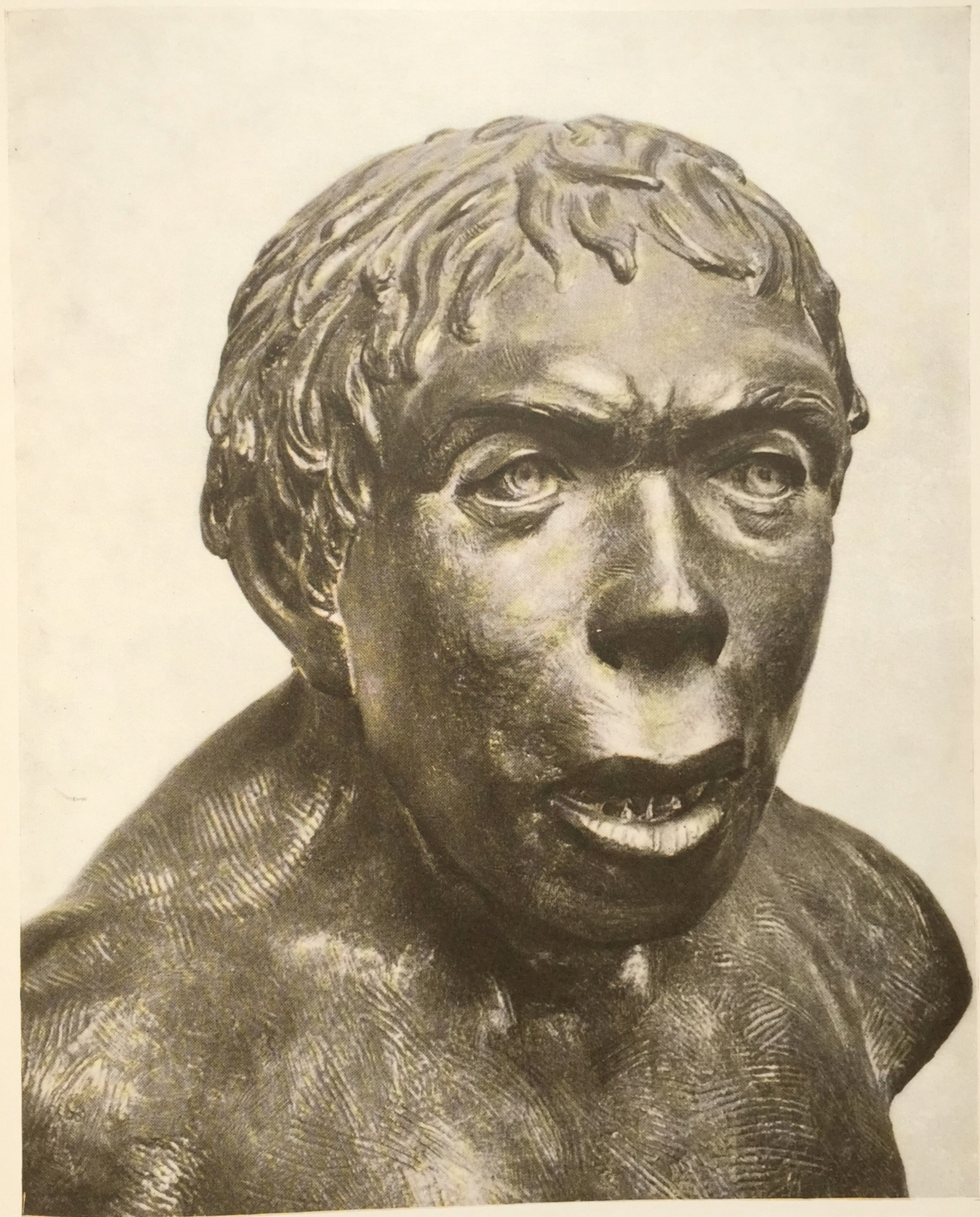
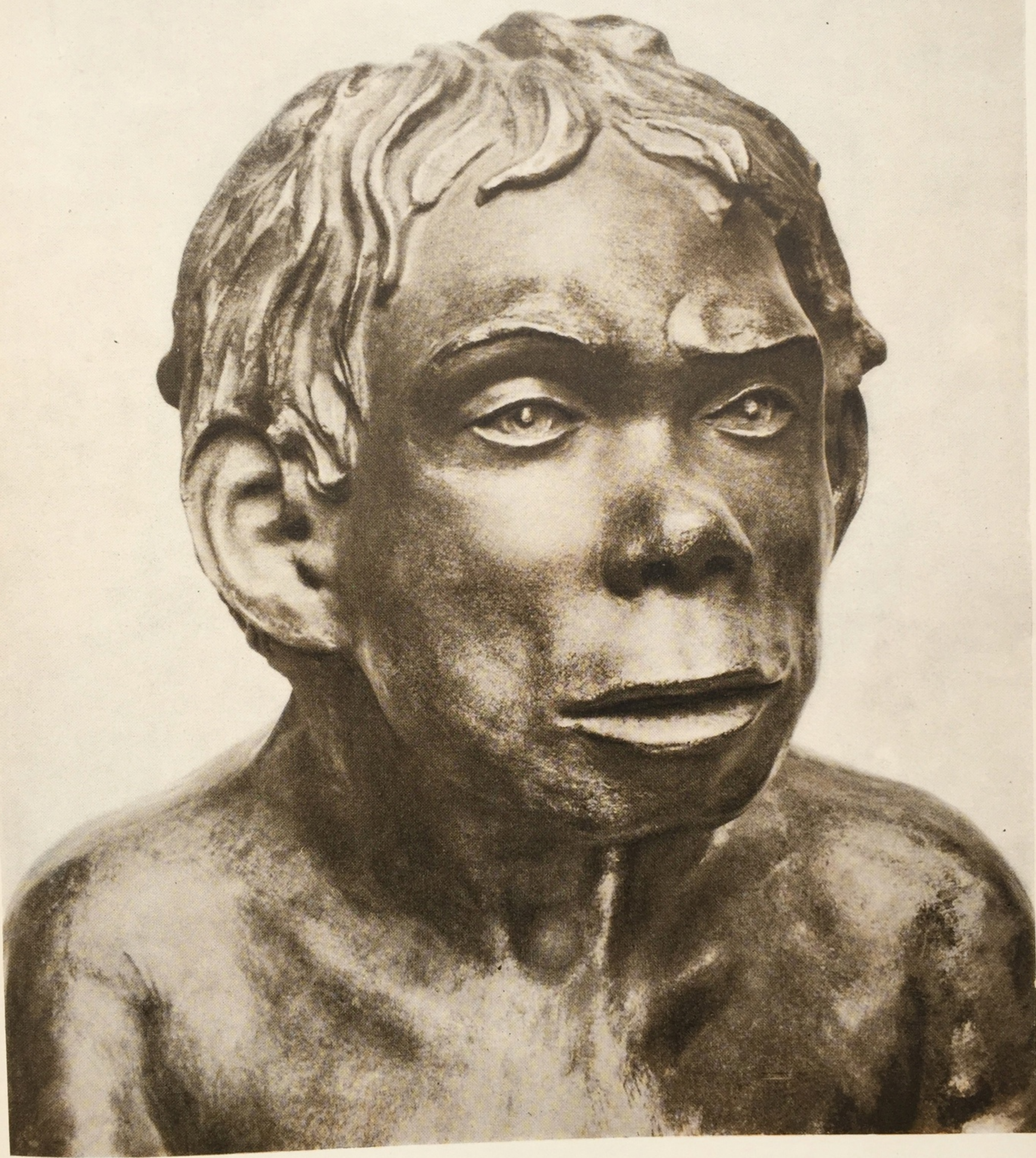


Таблица IV (к стр. 57)

Юноша неандерталец из ЛеМустье



Мальчик неандерталец из Тешик-Таша



**ВСЕГДА
не верьте
тому что
кажется,
верьте
ТОЛЬКО
доказательствам.**



Чарльз Диккенс. «Большие надежды» 1861 г.